

**Министерство науки и высшего образования Российской Федерации**  
федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования  
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

---

Исследовательская школа химических и биомедицинских технологий \_\_\_\_\_  
Направление подготовки \_18.04.01 Химическая технология \_\_\_\_\_

**МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ**

Тема работы
<b>Оптимизация биотехнических параметров процесса получения лекарственного препарата</b>

УДК 661.12.01

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
9ДМ81	Гранова Надежда Павловна		

Руководитель

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
профессор	Трусова М.Е.	Д.Х.Н.		

**КОНСУЛЬТАНТЫ:**

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент		К.Ф.Н.		

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент		К.Т.Н.		

**ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:**

Зав. кафедрой	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
	.	Д.Т.Н.		

Томск – 2020 г.

## ПЛАНИРУЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОБУЧЕНИЯ ПО ООП

Код результата	Результат обучения (выпускник должен быть готов)
<b>Профессиональные компетенции</b>	
P1	Применять <i>глубокие</i> естественнонаучные, математические и инженерные <i>знания</i> для создания <i>новых</i> материалов
P2	Применять <i>глубокие знания</i> в области современных технологий химического производства для решения <i>междисциплинарных</i> инженерных задач
P3	Ставить и решать <i>инновационные задачи инженерного анализа</i> , связанные с созданием материалов и изделий, с использованием системного анализа и моделирования объектов и процессов химической технологии
P4	Разрабатывать химико-технологические процессы, <i>проектировать</i> и использовать <i>новое</i> оборудование для создания материалов, конкурентоспособных на <i>мировом</i> рынке
P5	Проводить теоретические и экспериментальные <i>исследования</i> в области создания <i>новых</i> материалов, современных химических технологий, нанотехнологий
P6	Внедрять, <i>эксплуатировать</i> современные высокотехнологичные линии автоматизированного производства, обеспечивать их <i>высокую эффективность</i> , соблюдать правила охраны здоровья и безопасности труда на химическом производстве, выполнять требования по защите окружающей среды
<b>Универсальные компетенции</b>	
P7	Использовать <i>глубокие знания</i> по <i>проектному менеджменту</i> для ведения <i>инновационной</i> инженерной деятельности с учетом юридических аспектов защиты интеллектуальной собственности
P8	<i>Активно</i> владеть <i>иностранным языком</i> на уровне, позволяющем работать в иноязычной среде, разрабатывать документацию, презентовать и защищать результаты инновационной инженерной деятельности
P9	Эффективно работать индивидуально, в качестве <i>члена и руководителя группы</i> , состоящей из специалистов различных направлений и квалификаций, демонстрировать ответственность за результаты работы и готовность <i>следовать корпоративной культуре</i> организации
P10	Демонстрировать <i>глубокие знания социальных, этических и культурных аспектов</i> инновационной инженерной деятельности, компетентность в вопросах <i>устойчивого развития</i>
P11	<i>Самостоятельно учиться</i> и непрерывно <i>повышать квалификацию</i> в течение всего периода профессиональной деятельности

**Министерство науки и высшего образования Российской Федерации**  
федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования  
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

---

УТВЕРЖДАЮ:  
Зав. кафедрой

\_\_\_\_\_  
(Подпись)      (Дата)      (Ф.И.О.)

**ЗАДАНИЕ  
на выполнение выпускной квалификационной работы**

В форме:

Магистерской диссертации
--------------------------

(бакалаврской работы, дипломного проекта/работы, магистерской диссертации)

Студенту:

Группа	ФИО
9ДМ81	Гранова Надежда Павловна

Тема работы:

Оптимизация биотехнических параметров процесса получения лекарственного препарата	
Утверждена приказом директора (дата, номер)	

Срок сдачи студентом выполненной работы:	
--	--

**ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:**

<b>Исходные данные к работе</b>	Данные литературного обзора
<b>Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов</b>	<i>Перечень разделов, разработанных в данной работе:</i> 1. Литературный обзор 2. Объекты и методы исследования 3. Результаты исследования 4. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение 5. Социальная ответственность Заключение
<b>Перечень графического материала</b> <small>(с точным указанием обязательных чертежей)</small>	-Характеристика исходных компонентов; - Результаты экспериментов; Презентация в MS PowerPoint
<b>Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы</b>	
<b>Раздел</b>	<b>Консультант</b>

«Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»	
«Социальная ответственность»	
«Literature review»	
<b>Названия разделов, которые должны быть написаны на русском и иностранном языках:</b>	
Раздел «Литературный обзор»	
<b>Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику</b>	

**Задание выдал руководитель:**

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
профессор	Трусова М.Е.	Д.Х.Н., профессор		

**Задание принял к исполнению студент:**

Группа	ФИО	Подпись	Дата
9ДМ81	Гранова Н.П.		

**ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА  
«ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТЬ И  
РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ»**

Студенту:

Группа	ФИО
9ДМ81	Гранова Надежда Павловна

Школа	ИШХиБТ	Отделение школы	ОНД
Уровень образования	Магистратура	Направление/специальность	18.04.01 Химическая технология

**Исходные данные к разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»:**

1. Стоимость ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих	Стоимость выполняемых работ, материальных ресурсов, согласно применяемой техники и технологии, в соответствии с рыночными ценами. Оклады в соответствии с окладами сотрудников «НИ ТПУ»
2. Нормы и нормативы расходования ресурсов	- районный коэффициент- 1,3; - накладные расходы – 16%; - норма амортизации 10%.
3. Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования	В соответствии с налоговым кодексом Российской Федерации. Отчисления во внебюджетные фонды – 30,2 %

**Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:**

1. Оценка коммерческого потенциала, перспективности и альтернатив проведения исследования	Анализ потенциальных потребителей, анализ конкурентных технических решений, оценка готовности проекта к коммерциализации
2. Планирование и формирование бюджета исследования	Определение этапов работ; определение трудоемкости работ; разработка графика Ганта. Определение затрат на проектирование
3. Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования	Расчет сравнительной эффективности проекта

**Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):**

1. Карта сегментирования рынка
2. Оценка конкурентоспособности технических решений
3. Матрица SWOT
4. Функционально-стоимостная диаграмма
5. Календарный план график проведения работ

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	10.02.2020
--	------------

**Задание выдал консультант:**

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОСГН	Якимова Т.Б.	к.э.н.		

**Задание принял к исполнению студент:**

Группа	ФИО	Подпись	Дата
9ДМ81	Гранова Надежда Павловна		

**ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА**  
**«СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»**

Студенту:

Группа	ФИО
9ДМ81	Грановой Надежде Павловне

Школа	ИШХиБТ	Отделение (НОЦ)	ОНД
Уровень образования	Магистратура	Направление/специальность 18.04.01 Химическая технология	Исследовательская школа химических и биомедицинских технологий

Тема ВКР:

Оптимизация биотехнических параметров процесса получения лекарственного препарата	
<b>Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:</b>	
1. Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика, рабочая зона) и области его применения	<p><b>Объект исследования</b> лекарственный препарат Диклофенак, спрей трансдермальный, Рабочая зона – лаборатория химического анализа фармaceutического производства на территории АО «ПФК Обновление».</p> <p><b>Методика исследования</b> – получение лекарственной формы</p> <p><b>Оборудование:</b> лабораторный хроматограф химического анализа веществ, вытяжной шкаф химический</p> <p><b>Область применения</b> – фармацевтическая промышленность</p>
Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:	
<p><b>1. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– специальные (характерные при эксплуатации объекта исследования, проектируемой рабочей зоны) правовые нормы трудового законодательства;</li> <li>– организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– «Трудовой кодекс Российской Федерации» от 30.12.2001 N 197-ФЗ (ред. от 31.12.2014)</li> <li>– ПНД Ф 12.13.1-03 Методические рекомендации. Техника безопасности при работе в аналитических лабораториях (общие положения);</li> <li>– ГОСТ 12.1.004-91 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Пожарная безопасность. Общие требования;</li> <li>– ГОСТ 12.4.009-83 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Пожарная техника для защиты объектов. Основные виды. Размещение и обслуживание;</li> <li>– ГОСТ 12.1.019-2017 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Электробезопасность. Общие требования и номенклатура видов защиты</li> </ul>
<p><b>2. Производственная безопасность:</b></p> <p>2.1. Анализ выявленных вредных и опасных факторов</p> <p>2.2. Обоснование мероприятий по снижению воздействия</p>	<p>Опасные и вредные факторы:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Вредные вещества</li> <li>– Отклонение параметров микроклимата;</li> <li>– Недостаточная освещенность рабочей зоны;</li> <li>– Повышенный уровень шума;</li> </ul>

	– Электробезопасность
<b>3. Экологическая безопасность:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– воздействие на жилую зону нет.</li> <li>– воздействия на атмосферу и гидросферу;</li> <li>– отходы собирают в специальные сливы, которые в дальнейшем утилизируют согласно правилам утилизации ЛВЖ</li> </ul>
<b>4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях:</b>	<p>Наиболее типичная ЧС:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Пожар, взрыв при неправильной эксплуатации оборудования и смешивании и нагреве растворителей.</li> </ul> <p>ЧС может случиться из-за:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Возгорание элементов;</li> <li>– Короткое замыкание;</li> <li>– Ошибка персонала, человеческий фактор;</li> </ul> <p>В случае возникновения данной аварийной ситуации необходимо действовать согласно инструкции, предписанной данному предприятию на случай возникновения ЧС.</p>

**Задание выдал консультант:**

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
доцент ООД ШБИП	Горбенко М.В.	К.Т.Н.		

**Задание принял к исполнению студент:**

Группа	ФИО	Подпись	Дата
9ДМ81	Гранова Н.П.		

## РЕФЕРАТ

Выпускная квалификационная работа 102 с., 12 рис., 38 табл., 67 источника.

Ключевые слова: спрей трандермальный, микрокапсулирование, лекарственное средство, Диклофенак натрия, лекарственный препарат.

Объект исследования: новая ЛФ спрей трандермальный, с активным фармацевтическим веществом Диклофенак натрия.

Цель диссертационной работы: Разработка состава и оптимизация реологический свойств лекарственного препарата в форме трандермальный спрей.

Задачи исследования:

1. Разработка оптимального состава вспомогательных веществ, обеспечивающих стабильность ЛФ трандермальный спрей.
2. Введение действующего вещества Диклофенак в состав разрабатываемого лекарственного препарата.
3. Проведение оценки качества полученного трандермального спрея.

Область применения: лекарственный препарат Диклофенак, спрей трандермальный можно использовать в качестве нестероидного противовоспалительного средства, пролонгированного действия. Диклофенак предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования; на прогрессирование заболевания не влияет.



## Список сокращений

АФС – активная фармацевтическая субстанция

ГОСТ – государственный стандарт

ГН – государственный норматив

ГФ РФ – Государственная фармакопея Российской Федерации

ЛВЖ - легко воспламеняющиеся жидкости

ЛП – лекарственный препарат

ЛС – лекарственное средство

ЛФ – лекарственная форма

ПДК – предельно-допустимая концентрация

СанПиН – санитарные правила и нормы

СНиП – строительные нормы и правила

СО - социальная ответственность

ССБТ – система стандартов безопасности труда

ЧС - чрезвычайная ситуация

ЭЧ – экономическая часть

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	13
1. Обзор литературы	15
1.1 Лекарственная форма спрей трансдермальный	16
1.2. Основные составляющие трансдермального спрея	17
1.2.1 Лекарственное средство	17
1.2.2 Полимеры	18
1.2.3 Растворители	19
1.2.4 Пластификаторы	20
1.3 Микрокапсулы	20
1.3.1 Технология приготовления микрокапсул	21
1.3.2 Системы доставки для местного применения	23
1.3.3 Инкапсулируемые материалы	24
2. Экспериментальная часть	25
2.1 Характеристика исходных веществ и реактивов	25
2.2 Методика приготовления ЛП трансдермальный спрей	26
2.2.1 Приготовление микрокапсул, содержащих активное вещество	27
Диклофенак натрия	
2.2.1.1 Методика приготовления микрокапсул, содержащих активное вещество Диклофенак натрия	27
2.2.1.2 Анализ, микрокапсул содержащих активное вещество	28
Диклофенак натрия	
2.2.2 Приготовление жидкой фазы пленкообразующей основы для спрея трансдермальный	29
2.2.2.1 Методика приготовления жидкой фазы пленкообразующей основы для спрея трансдермальный	29
2.2.2.2 Анализ приготовления жидкой фазы пленкообразующей основы для спрея трансдермальный	30
2.2.3 Смешивание пленкообразующей жидкой фазы и микрокапсул	31
2.2.3.1 Методика смешивания пленкообразующей жидкой фазы и микрокапсул	31
2.2.3.2 Анализ смешивания пленкообразующей жидкой фазы и микрокапсул	31
3. Результаты исследования	33
3.1. Обсуждение результатов получения микрокапсул	33
3.2 Обсуждение результатов получения жидкой фазы пленкообразующей основы для спрея трансдермальный	34

3.3 Обсуждение смешивания пленкообразующей жидкой фазы и микрокапсул	36
4. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	37
4.1. Оценка коммерческого потенциала и перспективности проведения научных исследований с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения	37
4.1.1. Потенциальные потребители результатов исследования	37
4.1.2. Оценка конкурентоспособности технических решений	38
4.1.3. FAST-анализ	39
4.1.4. SWOT-анализ	43
4.1.5. Оценка готовности проекта к коммерциализации	46
4.1.6 Методы коммерциализации результатов научно-технического исследования	47
4.1.7 Организационная структура проекта	48
4.2 Планирование и управление научно-техническим проектом	49
4.2.1 Иерархическая структура работ проекта	49
4.3 Планирование работ по научно-техническому исследованию	49
4.3.1 Определение трудоемкости этапов НИР	51
4.3.2 Построение графика работы	53
4.4 Бюджет численного научно-технического пункта исследования	54
4.4.1 Основная заработная плата исполнителей темы	56
4.4.2 Дополнительная заработная плата исполнителей темы	58
4.4.3 Отчисления во внебюджетные фонды	58
4.4.4 Накладные расходы	59
4.4.5 Формирование бюджета затрат научно-исследовательского проекта	59
4.4.6 Определение ресурсоэффективности проекта	60
5. Социальная ответственность	62
5.1 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности	63
5.1.1 Специальные правовые нормы трудового законодательства	63
5.1.2 Организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны	64
5.2 Производственная безопасность	65
5.2.1 Анализ опасных и вредных производственных факторов	65
5.2.2 Обоснование мероприятий по снижению уровней воздействия опасных и вредных факторов на исследователя	74
5.3 Экологическая безопасность	77
5.4 Организационные мероприятия обеспечения безопасности	78

5.5 Безопасность в чрезвычайных ситуациях	79
Заключение	81
Список литературы:	82
Приложение I	87
Приложение II	91

## Введение

В настоящее время доля лекарственных средств зарубежного производства на фармацевтическом рынке России составляет около 74 % [1].

Преобладание импортных лекарственных средств на рынке Российской Федерации привело к необходимости разработки программы «Стратегии развития российской фармацевтической промышленности на период до 2020 года» (далее по тексту – «Фарма 2020») [2], целью которой является импортозамещение лекарственных препаратов отечественной продукцией.

Одним из приоритетных направлений развития российской фармацевтической промышленности по программе «Фарма 2020» является расширение ассортимента лекарственных препаратов, а именно производство инновационных лекарственных средств [3]. В связи с чем была предложена разработка новой ЛФ - спрей трандермальный. Данная лекарственная форма (ЛФ) является инновационной и не имеет ни одного зарегистрированного лекарственного препарата в государственном реестре лекарственных средств (ГРЛС) [4].

Трансдермальный спрей - это новый подход, который можно использовать в качестве альтернативы парентерального способа доставки ЛС. Он определяется как жидкая лекарственная форма, которая образует пленку после распыления раствора, то есть после нанесения на кожу или любую другую поверхность тела [5]. Сформированная пленка может быть твердым полимерным материалом, который действует как матрица для замедленного высвобождения действующего вещества из системы.

ЛФ трансдермальный спрей является одним из комфортных способов обеспечения доставки действующих веществ по сравнению с гелями, эмульсиями, пластырями и подкожными имплантатами. Преимуществами данной ЛФ перед другими представлены в таблице 1.

Таблица 1 [5, 6]

ЛФ Свойства	Гель	Эмульсия	Пластыри	Подкожные импланты	Спрей трансдермальный
Однородность распределения ЛС	+	-	-	-	+
Удобство использования	+	+	+	-	+
Устойчивость к факторам внешней среды	-		-	+	+

Одним из основных преимуществ трансдермального спрея перед другими трансдермальными форматами является удобство применения, так как при несении ЛП нет необходимости его распределения руками, и дальнейшим их промыванием[5].

Для демонстрации достижения возможности трансдермальной доставки была выбрано ЛС Диклофенак натрия, который является обезболивающим и противовоспалительным ЛС. Выбор данного ЛС обусловлен тем, что данная молекула имеет малый размер (296,148 г/моль) и активно применяют для трансдермальной доставки в ЛФ пластырь трансдермальный производства Доджин Ияку-Како Ко. Лтд., Фабрика Фукусима в ЛП Вольтарен® [7].

Для достижения трансдермальной доставки АФС Диклофенак натрия, а также защиты ее от факторов внешней среды было принято решение использовать микрокапсулирование для разработки данной ЛФ. Технология микрокапсулирования позволяет модифицировать параметры высвобождения ЛС используемого для местного лечения кожных заболеваний или трансдермальное всасывание АФС в системное кровообращение, при этом способствует целенаправленное и пролонгированное высвобождение ЛС.

## 1. Обзор литературы

Трансдермальная доставка лекарств является одним из альтернативных способов введения ЛС, которое отдается предпочтительно по сравнению с пероральным и инъекционным [6]. Это связано с его явными преимуществами, такими как предотвращение метаболизма первого прохода, связанного с пероральным введением, обеспечение стабильной концентрации лекарственного средства в плазме, предотвращение потенциальных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сокращение медицинских отходов игл для подкожных [8, 9]. Кожа обеспечивает большую площадь поверхности, подходящую для абсорбции и неинвазивной процедуры для чрескожной лекарственной системы, такой как пластырь, которая позволяет непрерывное вмешательство с применяемым ЛС [10]. Количество лекарственного средства, доставляемого через кожу, и полученный терапевтический эффект зависит от способности лекарственного средства проникать через кожу.

Эффективность местной терапии зависит от физико-химических свойств ЛС и соблюдения пациентом режима дозирования, а также способности системы адгезироваться на поверхности кожи во время терапии, чтобы способствовать проникновению ЛС через кожный барьер.

Тем не менее, роговой слой, отвечающий за барьерную функцию кожи [11], обычно препятствует трансдермальному всасыванию белковых препаратов из-за их большого размера и гидрофильной природы. Заполненное липидами внеклеточное пространство между корнеоцитами обеспечивает необходимый путь для чрескожного всасывания. Кожный барьер можно ослабить, как правило, с помощью химических усилителей проницаемости, которые взаимодействуют с липидами кожи и химически или физически изменяют структуру кожи [11].

Обычные составы для местного и дерматологического введения лекарств имеют определенные ограничения, такие как плохая адгезия к коже, плохая проницаемость и индивидуальные особенности кожи пациента [12].

## **1.1 Лекарственная форма спрей трансдермальный**

Спреи – это аэрозоли, не содержащие пропеллента, высвобождение содержимого которых происходит за счет давления воздуха, создаваемого с помощью механического распылителя насосного типа или при сжатии полимерной упаковки. По сравнению с аэрозолями спреи являются более грубодисперсной системой [14].

Трансдермальный спрей с определенной дозировкой доставляет ЛС на поверхность кожи и поступает в кровоток на постоянной основе [15, 16]. Данная ЛФ работает аналогично трансдермальному пластырю или гелю для местного применения. Препарат доставляется с помощью поливизатора методом распыления на кожу. Раствор быстро высыхает на коже, образуя невидимую пленку с растворенным в ней ЛС [15]. Как и в случае с пластырем, лекарство затем абсорбируется в течение заданного периода времени.

Пленкообразующий препарат может наноситься на участок независимо от формы и площади и может в течение длительного времени по сравнению с обычными мягкими ЛФ. После сушки образуется нелипкая, гибкая и легко отслаивающаяся пленка. Там есть превосходная адгезия сформированной пленки к коже, следовательно, стирает сопротивление. Следовательно, уменьшается риск передачи активных субстанций другим людям или одежде.

Целью введения лекарств через кожу является местное лечение кожных заболеваний или трансдермальное всасывание лекарств в системном кровообращении. Местный транспорт веществ предлагает большую и разнообразную поверхность в дополнение к простоте применения посредством самостоятельного введения и обеспечивает альтернативу пероральной доставке лекарств, а также подкожному инъекционному введению [4].

Механизм трансдермальной доставки ЛС представлен на рис.1



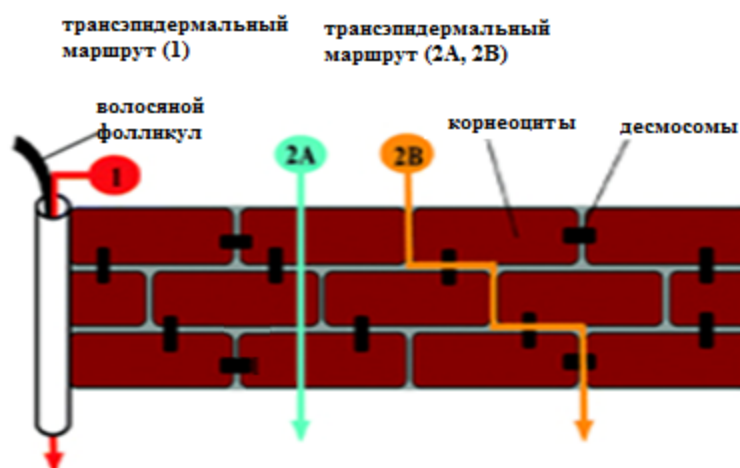


Рисунок 1: Путь транспортировки ЛС через роговой слой [12].

## 1.2. Основные составляющие трансдермального спрея и технология приготовления

Трансдермальные спреи состоят из четырех основных составляющих:

- лекарственное средство (активный компонент);
- полимеры;
- растворители;
- пластификаторы [11, 13].

Вспомогательные вещества, находящиеся в системе растворителей, предотвращают осаждение ЛС в растворе. При нанесении трансдермального спрея на поверхность, растворитель улетучивается, оставляя матрицу в виде пленки, состоящую из: полимеров, пластификаторов и ЛС.

Полимерный состав выбирают таким образом, чтобы он быстро распределялся в роговом слое, а также способствовал распределению ЛС в роговом слое. Одной из целей полимеров, находящихся в составе является увеличение диффузионной способности ЛС, разрушая упорядоченные межклеточные липиды и усиление проникновения. Пленкообразующий тип системы доставки создает невидимое депо ЛС в роговом слое, из которого ЛС может медленно всасываться в системный кровоток. Таким образом, устойчивое и усиленное проникновение ЛС через кожу может быть достигнуто после однократного ежедневного применения [15, 16].

Приготовление трансдермального спрея является многостадийным последовательным процессом. Первым делом получают жидкую фазу для лекарственной фазы, для этого полимер добавляют в носитель (растворитель) и осуществляют перемешивание раствора в течении заданного времени для обеспечения полного растворения полимера. После получения прозрачного полимерного раствора добавляют другие наполнители, такие как пластификатор, усилители проникновения. После добавления всех вспомогательных веществ в раствор вносят ЛС заданной концентрации, после чего перемешивают в течение заданного времени [17].

### 1.2.1 Лекарственное средство

Для трансдермального применения ЛС должны иметь подходящие свойства. Обычно лекарства, которые применимы к данной ЛФ, являются сильнодействующими, которые быстро проникают в кожу и не вызывают раздражения кожи, относительно устойчивы к ферментам, присутствующим в эпидермисе [18-20]. Молекулярная масса ЛС является важным фактором проникновения ЛС, маленьких молекулам гораздо проще проникнуть через кожу, чем большим. Идеальные свойства препарата, подходящего для трансдермальной системы доставки лекарств, приведены в таблице 2.

Таблица 2 Оптимальные свойства ЛП для трансдермальной доставки [3, 4]

Свойства	Свойства параметра параметра
Доза	<10 мг / день
Период полураспада	10 ч или меньше
Молекулярный вес	<500 Дальтон
Коэффициент распределения Log P (октанол-вода)	От 1 до 3
Кожная реакция	Не раздражает и не сенсibiliзирует
биодоступность при приеме внутрь	Низкий

Кроме того, для преодоления кожного барьера молекула лекарственного вещества должна обладать определенными физико-химическими свойствами:

- хорошей проницаемостью через кожу (наличие гидрофильных или гидрофобных свойств, либо амфифильных, что более предпочтительно);
- молекула должна быть растворимой в гидро-фильном или гидрофобном растворителе;
- молекула должна быть нейтральной, поскольку заряд может препятствовать ее чрескожному переносу;
- отсутствие раздражающего действия на кожу;
- возможность применения в невысоких дозах;
- возможность применения для заместительной терапии, профилактического или длительного терапевтического использования

Примеры трансдермальной доставки ЛС приведены в таблице 3.

Таблица 3 Трансдермальные терапевтические системы, зарегистрированные в Государственном реестре лекарственных средств РФ [18]

№	Лекарственное вещество	Молекулярная масса, г/моль	Производитель, страна
1	Бупренофрин	467,64	Грюненталь ГмбХ, Германия
2	Диклофенак	296,148	Новартис Консьюмер Хелс СА, Япония
3	Лидокаин	234,34	Грюненталь ГмбХ, Германия
4	Лидокаин + прилокаин	234,34 + 220	АстраЗенека АБ, Швеция
5	Никотин	162,23	Джонсон & Джонсон ООО, Швеция
6	Нитроглицерин	227,08	Шварц Фарма АГ, Германия
7	Норэргестромин + Этинилэстрадиол	327 + 296,403	Янсен-Силаг Интернейшнл НВ, Бельгия
8	Эстрадиол	384,51	Байер Фарма АГ, Германия
			Шеринг АГ, Германия

### 1.2.2 Полимеры

Полимеры являются основой для ЛФ спрей трансдермальный. При производстве данной ЛФ используют различные полимеры. При разработке состава полимеры можно использовать как отдельно, так и в сочетании с другими пленкообразующими полимерами [21]. Для физической стабильности ЛС полимеры выбирают так, чтобы они действовали как

антинуклеирующие агенты и ингибиторы кристаллизации, которые предотвращают кристаллизацию ЛС даже после испарения растворителя, например, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль, ГПМЦ. При распылении полимеры должны образовывать прозрачную гибкую пленку при температуре равной температуре кожи.

Список полимеров и их свойств, используемых для получения трансдермального спрея, представлены в таблице 4.

Таблица 4

Полимеры	Свойства
Гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Образует легкую нежирную однородную пленку с хорошей текстурой.</li> <li>• Инертен с другими компонентами.</li> <li>• Поверхностно-активный агент, поэтому адсорбирует воду; легкая дисперсия; комфорт при нанесении на кожу, ощущаются в окклюзионном состоянии [22, 23]</li> </ul>
Этилцеллюлоза (ЕС)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нетоксичный, не вызывает аллергию</li> <li>• Хорошие пленкообразующие свойства, образует более жесткие пленки. [24]</li> </ul>
Гидроксипропилцеллюлоза	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Неионогенный, pH-нечувствительный полимер</li> <li>• Растворим в воде [25]</li> </ul>
Поливинилпирролидин (ПВП)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Хорошая растворимость в воде и других растворителях</li> <li>• Адгезивные и обязательные свойства</li> <li>• Действует, как усилитель биодоступности [26]</li> </ul>
Поливиниловый спирт (ПВС)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Растворим в воде</li> <li>• Отличные пленкообразующие и адгезионные свойства</li> <li>• Нетоксичен и биосовместим [27]</li> </ul>

### 1.2.3 Растворители

Растворители образуют важный компонент в формировании пленки. Растворитель, используемый в пленкообразующих системах, способствует растворению ЛС, а также влияет на проникновение лекарств [29, 30]. Обычно используемые растворители для местного и применения перечислены в

таблице 5. Поскольку эти растворители широко используются, их безопасность установлена при длительном использовании.

Таблица 5 [30]

Категория	Примеры
Гликоли	Пропилен гликоль, полиэтилен гликоль
Спирты	Этанол, Бутанол, Изопропанол, Бензиловый спирт, Ланолиновые спирты, Жирные спирты
Другие растворители	Этилацетат, олеиновая кислота, изопропилмиристат

Исходя из литературных данных чаще применяют в качестве растворителя этанол из-за способности растворять вещества, его дезинфицирующей способности, а так же стоимости. Этанол в качестве растворителя используют в составе трандермального спрея Лензетто® производства GEDEON RICHTER, Plc. (Венгрия) [31].

#### 1.2.4 Пластификаторы

Пластификаторы используются в системах формирования пленки для придания пленке гибкости и повышения прочности при разрыве [32]. Используемый пластификатор должен быть совместим с используемыми полимерами и иметь низкую проницаемость для кожи. Обычно используемыми пластификаторами являются глицерин, полиэтиленгликоль, сорбит, дибутилфталат, пропиленгликоль, триэтилцитрат и т. д. [32-33].

#### 1.3 Микрокапсулы

Микрокапсулы — мельчайшие частицы твердого, жидкого или газообразного вещества, заключенные в оболочку. Размер заключенных в оболочку частиц — микрокапсул — может составлять от 1 до 2000 мкм [38]. Наиболее широкое применение в медицине находят микрокапсулы размером от 100 до 500 мкм. Особым видом микрокапсул являются нанокапсулы, частицы лекарственных веществ размером 80—200 нм (размер коллоидных частиц, мицелл), полученных полимеризацией и способных высвобождать лекарственное вещество при парентеральном введении [39]. Небольшой размер капсул обеспечивает большую площадь поверхности, доступную для

мест адсорбции и десорбции, химических реакций, рассеяния света, что является одним из положительных и важных особенностей микрокапсул.

В настоящее время микрокапсулирование применяется в различных отраслях промышленности: в медицинской, космической, пищевой, сельскохозяйственной, в целях уменьшения опасности работы со взрывчатыми веществами, в космической медицине, для ингибиторов коррозии металлических конструкций и др. [34]. Микрокапсулы представляют собой идеальную и уникальную систему-носителя для ЛС, позволяющую осуществлять контролируемое высвобождение [35, 36]. Микрокапсулы способны доставлять активные компоненты, например, содержащие гликолевую кислоту, альфа-гидроксикислоты, салициловую кислоту, с высоким содержанием спирта или критические эмульсии вода-в-масле или силикон. Они могут быть использованы для доставки активных субстанций в кожу безопасным, целенаправленным, эффективным и безболезненным способом, для защиты ароматизаторов или летучих соединений от испарения, для защиты таких соединений, как антиоксиданты, от окисления, для защиты от деградации, вызванной теплом, свет и влажность или для контроля скорости высвобождения [37].

### **1.3.1 Технология приготовления микрокапсул**

Микрокапсулирование представляет собой процесс инкапсулирования ЛС в оболочку из полимерного материала. Данная технология позволяет добиться небольших размеров микросфер со многими полезными свойствами, которые называют микрокапсулами [37].

Существуют три основных метода получения микрокапсул:

- физический;
- химический;
- физико-химический.

Одним из наиболее распространенных методов производства микрокапсул является распылительная технология, относящаяся к физическому методу получения микрокапсул [40]. Данный процесс имеет

преимуществ по сравнению с другими методами, такие как: доступность закупа и удобство эксплуатации оборудования; возможность использования широкого спектра инкапсулирующих агентов; возможность крупномасштабного производства, вследствие чего высокая производительность с снижением затрат на хранение и транспортировку. Кроме того, этот процесс можно адаптировать к широкому диапазону используемого сырья и готовой продукции, так как он может использоваться с растворами, суспензиями.

Схематическое представление процесса распылительной системы получения микрокапсул представлено на рис.2.

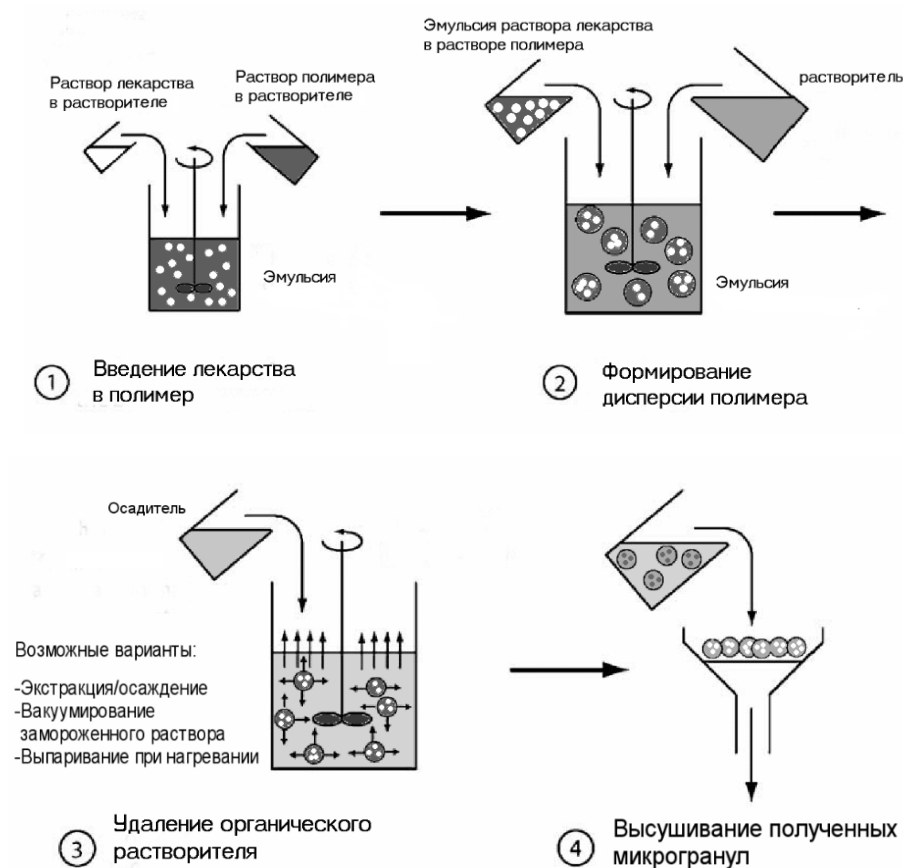


Рисунок 2. Схематическое изображение процесса микроинкапсулирования [41]

Инкапсулируемый компонент добавляют к носителю (соотношение ЛС и носителя можно оптимизировать для каждого отдельного компонента), после чего смесь гомогенизируют. Смесь подают в распылитель с циркулирующим потоком воздуха. Для распыления можно использовать

различные типы распылителей: пневматический, гидравлический, вращающийся диск, ультразвуковой. Во время распыления растворитель испаряется, а материал оболочки образует ядро [39-41].

### **1.3.2 Системы доставки для местного применения**

Местное применение лекарственных составов часто требует успешной доставки активных субстанций через кожные барьеры для достижения целевого слоя кожи. Основное сопротивление трансдермальному транспорту заключается в слое клеток, соединяющих эпидермис с роговым слоем, который сам ограничивает транспорт. Роговой слой имеет очень непроницаемую природу, и проницаемость через этот слой остается одной из основных проблем в эффективной трансдермальной доставке [41]. В то время как липофильный роговой слой содержит около 13% воды, внутренние слои эпидермиса кожи становятся значительно более гидрофильными и содержат 50% воды, тогда как дерма содержит 70%. Следует также отметить, что существуют значительные различия в проницаемости на разных участках тела (например, лицо против ног против ладоней), которые вместе с такими факторами, как возраст и внешняя среда, могут влиять на барьерную функцию кожи [42].

Поскольку некоторые ЛС слишком гидрофильны, чтобы проходить через роговой слой, или слишком липофильны, чтобы разделиться на эпидермис [18] используют метод капсулирования.

Методы капсулирования с использованием соответствующих материалов оболочки может обеспечить уровень липофильности, необходимый для желаемого применения. Математические модели могут использоваться для прогнозирования проницаемости кожи, которые, как правило, основаны на количественных соотношениях структуры и проницаемости, механизмах диффузии или их сочетаниях. В то же время соединение должно обладать липофильными или гидрофильными характеристиками, которые позволяют его солубилизировать в самом



косметическом средстве и обеспечивать его стабильность во время приготовления, хранения и применения продукта [37].

### **1.3.3 Инкапсулируемые материалы**

Инкапсулирующие материалы могут быть выбраны из широкого спектра природных и синтетических полимеров. Защита косметически активных веществ в носителях микроразмера с целью контролируемого высвобождения в течение определенного периода времени была предметом значительных исследований. Наиболее часто используемые оболочки включают полисахариды (камеди, крахмалы, микрокристаллическая целлюлозы, циклодекстрины и хитозан), белки (желатин, казеин и соевые белки), липиды (воски, парафин и масла) и синтетические полимеры [акриловые полимеры, ПВХ и поли (винилпирролидон)] [39, 40, 43].

Биополимеры (природные полимеры) и биоразлагаемые полимеры, такие как хитозан и алифатические сложные полиэфиры, такие как полимолочная кислота (ПЛА) и сополимеры молочной и гликолевой кислот (например, полимолочная когликолевая кислота) [44-46], являются инкапсулирующими материалами, хорошо преодолевающими кожный барьер. Эти материалы являются природными, нетоксичными, не реактивными при контакте с тканями человека и могут разрушаться или метаболизироваться, а так же выводиться из организма посредством нормальных метаболических путей, тогда как другие соединения потенциально могут накапливаться в тканях организма и вызывать раздражение. Их свойства (такие как скорость разложения и механические свойства) в значительной степени определяются структурными характеристиками, такими как состав сополимера, молекулярная масса и природа концевых групп цепи, и эти полимеры могут быть химически функционализированы для улучшения свойств [46, 47]. Эффективность использования ПЛА в качестве капсулируемого материала была подтверждена командой Мотоказу Ивата для получения микросферы поли (D, L-молочной-со-гликолевой кислоты, содержащие TNF-а ) [45].

## 2. Экспериментальная часть

В данной главе опытным методом и на основании литературных данных были подобраны компоненты и их концентрации для разработки ЛФ спрей трансдермальный.

Составы включают летучие и нелетучие компоненты:

- лекарственное средство;
- полимер (пленкообразователь);
- растворитель;
- пластификатор (стабилизатор пленочного покрытия).

### 2.1 Характеристика исходных веществ и реактивов

Выбор ЛС обусловлен безопасностью для человека, малым размером молекулы, а также ее гидрофильными свойствами.

Диклофенак натрия – кристаллический порошок от желтовато-белого до светло-бежевого цвета. Хорошо растворим в метаноле, растворим в этаноле, практически нерастворим в хлороформе, калиевая соль растворима в воде. Диклофенак натрия является нестероидное противовоспалительное лекарственное средство, оказывающее выраженное противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие. Диклофенак предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования; на прогрессирование заболевания не влияет [48].

Выбор вспомогательных веществ обусловлен безопасностью для человека, стабильностью и инертностью компонентов.

Вспомогательные вещества, используемые при разработке композиции состава спрей трансдермальный

- Пленкообразователи: ПВС, ГПМЦ;
- Пластификатор: ПЛА; глицерин, симетикон;
- Растворитель: Вода, спирт этиловый.

ПВС (ПВС, международное PVON, PVA или PVAL) — искусственный, водорастворимый, термопластичный полимер. ПВС является превосходным эмульгирующим, адгезионным и пленкообразующим полимером [49]. Он

обладает высокой прочностью на разрыв и гибкостью. Эти свойства зависят от влажности воздуха, так как полимер адсорбирует влагу. Вода действует на полимер как пластификатор. При большой влажности у ПВС уменьшается прочность на разрыв, но увеличивается эластичность [27].

ГПМЦ (ГПМЦ) представляет собой белый или слегка желтоватый порошок, и без запаха, безвкусно, нетоксический. Этот продукт может быть растворен в холодной воде, формирует прозрачный вязкий раствор [27, 49].

Полилактид (ПЛА)– полиэфир молочной (2-гидроксипропионовой) кислоты. Данный полимер относится к классу биоразлагаемых. Эти полимеры находят применение для создания лекарственных форм пролонгированного действия [46-47, 49].

Симетикон – представляет собой кремнийорганическое соединение группы полидиметилсилоксанов, обладает свойствами пластификатора [49].

Глицерин (глицерол, пропантриол-1,2,3) — простейший представитель трёхатомных спиртов с формулой  $C_3H_5(OH)_3$ . Представляет собой вязкую прозрачную жидкость. В спреи используется в качестве пластификатора [49].

Этанол (этиловый спирт) – одноатомный спирт с формулой  $C_2H_5OH$  (эмпирическая формула  $C_2H_6O$ ), при стандартных условиях летучая, горючая, бесцветная прозрачная жидкость растворитель для лекарственных средств [49, 50].

## **2.2 Методика приготовления ЛП трансдермальный спрей**

Для получения лекарственного препарата Диклофенак, спрей трансдермальный необходимо осуществить подготовительные процедуры, а так же провести анализ каждого из пункта.

Подготовка и анализ включает следующие этапы:

1. приготовление микрокапсул, содержащих активное вещество Диклофенак натрия;
2. приготовление жидкой фазы пленкообразующей основы для спрея трансдермальный;
3. смешивание пленкообразующей жидкой фазы и микрокапсул.

## **2.2.1 Приготовление микрокапсул, содержащих активное вещество Диклофенак натрия**

### **2.2.1.1 Методика приготовления микрокапсул, содержащих активное вещество Диклофенак натрия**

Целью работы является разработка технологического процесса получения микрокапсул, содержащих ЛС диклофенак натрия 25 мг в пробе.

Посуда: стаканы 100 мл, цилиндр 20 мл, пенициллинки с крышками, Автоматическая пипетка 1000 -5000 мкл Pipetman P5000, Gilson, Автоматическая пипетка 100 -1000 мкл Лайт, Thermo, стеклянная палочка.

Реактивы: вода дистиллированная, спирт этиловый 96 %, ПЛА 1500, ПВС, хлороформ.

Оборудование: вытяжной шкаф В-207, Магнитная мешалка DLAB MS-H-Pro T, весы аналитические (ACCULAB), шприцевой насос дозатор ZS100, шприц об. 5 мл с иглой (выходн диам 0.184 мм).

Методика приготовления:

1. Приготовление раствора ПЛА -Хлороформ (8% мас. / мас.) 500 мг.
2. Приготовление 10 г 2 % раствора ПВС.
3. Внесение 55 мг ЛС в 2 % раствор.
4. Раствор ПЛА – Хлороформ распылить в раствор при перемешивании 2000 об / мин с помощью шприцевого насоса.
5. Затвердевшие микросферы отфильтровать на нейлоновом сите (50 мкм) и промыть дистиллированной водой, а затем сушить на воздухе в течение 1 часа при комнатной температуре. Микросферы дополнительно просушить при пониженном давлении (0,05 Торр) в течение 24 часов. Свободнотекущие микросферы оценить под микроскопом [45].

### **2.2.1.2 Анализ, микрокапсул содержащих активное вещество Диклофенак натрия**

Для оценки размера микрокапсул использовали электронный микроскоп Levenhuk D740T.

Оценку количественного содержания Диклофенака натрия в микрокапсулах проводили в соответствии с разработанной методикой количественного определения ЛС в твердых дозированных лекарственных формах.

*Фосфатный буферный раствор pH 6,8.* 6,8 г калия дигидрофосфата и 0,90 г натрия гидроксида растворяют в 900 мл воды, при необходимости доводят pH полученного раствора до  $6,8 \pm 0,05$  потенциометрически с помощью фосфорной кислоты или натрия гидроксида раствора 1 М, доводят объем раствора водой до 1000 мл и перемешивают.

Испытуемый раствор. Около 146 мг (точная навеска) микрокапсул помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 15 мл фосфатного буферного раствора pH 6,8 и 25 мл метанола, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают, доводят объем раствора метанолом до метки, перемешивают.

1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца диклофенака натрия на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны  $(276 \pm 1)$  нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

В качестве раствора сравнения используют воду.

Содержание  $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$  (диклофенака натрия) в миллиграммах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A \cdot a_0 \cdot 1 \cdot V \cdot 25 \cdot P \cdot G}{A_0 \cdot a \cdot 50 \cdot 50 \cdot 1 \cdot 100} = \frac{A \cdot a_0 \cdot P \cdot V \cdot G}{A_0 \cdot a \cdot 10\,000},$$

Где,

г А	—	оптическая плотность	испытуемого раствора;
A <sub>0</sub>	—	оптическая плотность	раствора стандартного образца диклофенака натрия;

a	–	навеска порошка растертых таблеток, в миллиграммах;
a <sub>0</sub>	–	навеска стандартного образца диклофенака натрия, в миллиграммах;
V	–	объем колбы, взятой для приготовления испытуемого раствора, в миллилитрах;
P	–	содержание основного вещества в стандартном образце диклофенака натрия, в процентах;
G	–	масса навески гранул, в миллиграммах.

## **2.2.2 Приготовление жидкой фазы пленкообразующей основы для спрея трансдермальный**

### **2.2.2.1 Методика приготовления жидкой фазы пленкообразующей основы для спрея трансдермальный**

Цель данного исследования направлено на выбор компонентов и их концентрации, которые способны образовывать стабильное пленочное покрытие на поверхности кожи, обеспечивающее трансдермальный транспорт ЛС Диклофенак натрия.

В качестве пленкообразователя использовали полимерные композиции. Выбор компонентов состава пленочной основы основывается на свойствах пленкообразования, стабильности при механическом воздействии, пролонгированного высвобождения действующего вещества в систему, методом *in vitro*.

В связи особенностями ЛФ спрей трансдермальный были взяты компоненты, которые выполняют следующие функции в составе основы для трансдермального спрея.

Посуда: стаканы 100 мл, цилиндр 20 мл и 100 мл, пенициллинки с крышками, Автоматическая пипетка 1000 -5000 мкл Pipetman P5000, Gilson, Автоматическая пипетка 100 -1000 мкл Лайт, Thermo, стеклянная палочка.

Реактивы: вода дистиллированная, спирт этиловый 96 %, ГПМЦ 5, ГПМЦ 6, полилактид 1500, ПВС 6, глицерин, симетикон.

Порядок выполнения работы:

1. Растворение полимеров в растворители.
2. Внесение в раствор пластификатора.
3. Смешивание всех компонентов до получения однородного раствора.
4. Проведение анализа свежеприготовленного раствора;
5. Нанесение раствора на анализируемую поверхность, имитирующую кожный покров.

В качестве исследований была проведена серия опытов приготовления составов для ЛФ трандермальный спрей. В результате проделанной работы было получено 23 образца для проведения анализа. Результаты разрабатываемых составов представлены в приложении 1.

#### **2.2.2.2 Анализ приготвление жидкой фазы пленкообразующей основы для спрея трандермальный**

Каждый образец был подвержен серии испытаний на определение физических свойств в соответствии со статьей Для оценки образующихся пленок распыление проводили на полимерный материал. Оценку растворов проводили по следующим параметрам, в соответствии с критериями для трасдермального спрея, разработанными командой Каур Сухбир [52]:

1. **pH:** pH состава измеряли с помощью pH-метра.
2. **Прозрачность раствора:** Прозрачность раствора была сделана невооруженным глазом путем анализа частицы в составе раствора.
3. **Распыление:** Распыления проводили путем распыления с помощью механического распыления пульвезатора с расстояния 15 см на полимерный материал.
4. **Площадь покрытая, см<sup>2</sup>:** Площадь, покрываемая каждым брызгом, рассчитывалась по формуле  $A = \pi r^2$ .
5. **Хрупкость.** Стойкость пленки оценивали после испарения спрея путем распыления на ладонь, а затем закрытие и открытие ладони. Результат не должен приводить к растрескиванию и разрыву пленки.

**6. Время образования пленки, с.** Скорость застывания пленки оценивали с момента нанесения до полного высыхания.

Результаты анализов показателей качества образцов представлены в приложении 1.

Для дальнейшей работы получения трансдермального спрея в качестве жидкой фазы пленкообразующей основы выбран образец № 22.

### **2.2.3 Смешивание пленкообразующей жидкой фазы и микрокапсул**

#### **2.2.3.1 Методика смешивания пленкообразующей жидкой фазы и микрокапсул**

Для получения лекарственной формы спрей трансдермальный необходимо смешать микрокапсулы, полученные на этапе 1, и жидкую фазу с составом, разработанным на этапе 2.

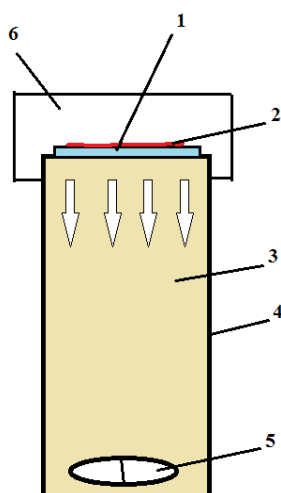
Соотношение действующего вещества и ЛС взята в соответствии с составом Спрей-гель МИКА Diclofenac 4% [51]. Для получение ЛФ необходимо смешать 50 г жидкой фазы пленкообразующей основы и 3,2 г микрокапсул.

В результате смешивания компонентов получают белый суспензионный раствор.

#### **2.2.3.2 Анализ смешивания пленкообразующей жидкой фазы и микрокапсул**

Исследование трансдермального транспорта ЛС в условиях *in vitro* проводят с использованием стеклянных диффузионных ячеек Франца.





- 1 – трансдермальная лекарственная форма;
- 2 – мембрана;
- 3 – физиологическим раствором с pH 7,4;
- 4 – приемная камера;
- 5 – магнитная мешалка;
- 6 – верхняя (донорская) камера

Рисунок 3 - Схема диффузионной ячейки

Оценку количественного содержания Диклофенака проводили в соответствии с методикой количественного определения в ячейке Франца, описанной в [53].

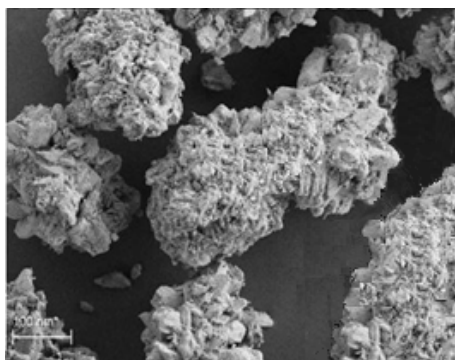
Приблизительно 200 мг тестируемого состава наносили на поверхность мембраны, предварительно суспензию перемешать, для лучшего распределения ЛС на поверхности мембраны (6 образцов). Образцы фиксировали на ячейку Франца так, чтобы мембрана соприкасалась с раствором. В качестве среды высвобождения использовали буферным фосфатным физиологическим раствором без ионов Mg или Ca с pH 7,4, который соответствует кислотности рогового слоя кожи, заполняли объем 12 мл. Термостатирование проводили при температуре  $(37 \pm 0,2) ^\circ\text{C}$  со скоростью перемешивания  $(150 \pm 5)$  об/мин. В отсек с раствором помещают магнитную мешалку, испытание проводить при 400 об / мин. для предотвращения испарения ячейку герметизировать. Образцы (1,0 мл) отбирали из ячейки через 2, 4, 6, 8, 20, 24 ч.

Анализ образцов проводили на УФ-спектре. Оценку количественного содержания высвободившегося ЛС из спрея.

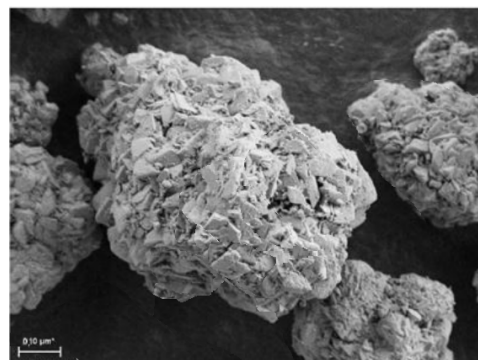
### 3. Результаты исследования

#### 3.1. Обсуждение результатов получения микрокапсул

В результате работы, по адаптированной методике инкапсулирования ЛС, были получены микрокапсулы, заданной концентрации действующего вещества Диклофенака натрия в составе. Микрокапсулы имеют белую окраску, а так же неправильную геометрическую форму. Микрокапсулы в растворе легко перемещаются при перемешивании. Во время покоя, микрогранулы не слеживаются и не прилипают друг к другу. Исследования под микроскопом микрокапсул показал, что микрокапсулы имеют неоднородный размер гранул от 200 нм до 0,45 мкм. (рис. 4).



а)



б)

Рисунок 4 - Фото микрокапсул под микроскопом - а) увеличение 2000X<sup>\*1</sup>  
б) разрешение 100X

Идентификацию количественного содержания ЛС Диклофенака натрия в капсулах проводили с использованием УФ-спектроскопии. Для подтверждения заданного количественного содержания Диклофенака натрия в микрокапсулах, был проведен анализ количественного определения Диклофенака натрия стандартного образца (СО) заданной концентрации в соответствии с методикой, приведенной в ФС.2.1.0094.18 [54].

Полученные спектральные данные сопоставляли с литературными. Плазмонный резонанс в интервале длин волн от 240 до 350 нм соответствовал  $\lambda_{\text{max}} = 278$  нм, что согласуется с литературными данными [54] (рис.6.).

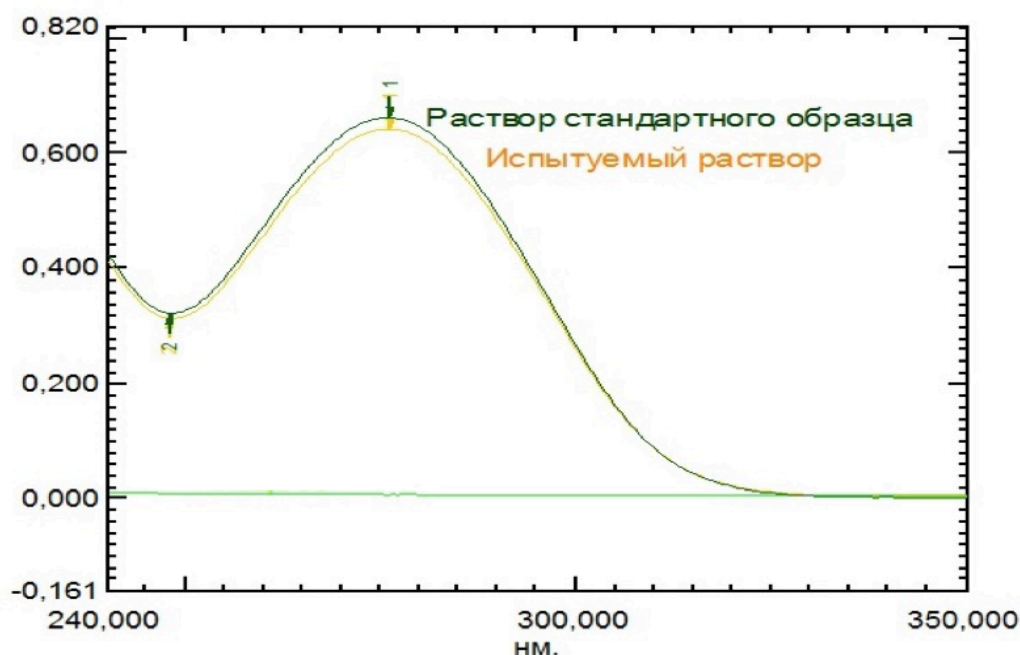


Рисунок 5. УФ/вид-спектр поглощения Диклофенака натрия в микрокапсулах

В результате сопоставления УФ-спектров образца СО Диклофека натрия с заданной концентрацией и спектра анализируемых капсул, можно сделать вывод, что методика инкапсулирования позволяет получить микрокапсулы с количественным содержанием 25 мг Диклофенака натрия в пробе. Массовое содержание Диклофенака натрия в пробе составляет 62 %.

### 3.2 Обсуждение результатов получения жидкой фазы пленкообразующей основы для спрея трансдермальный

Результаты анализов разрабатываемых составов и их характеристик приведены в приложении I.

В результате разработки составов пленкообразующей основы вспомогательных веществ для ЛП трансдермальный спрей был подобран состав, позволяющий обеспечить устойчивое к механическому воздействию пленочное покрытие с высокой скоростью застывания на анализируемой поверхности.

В качестве пленкообразователя взят полимер ГПМЦ 6. Данный полимер позволяет обеспечить устойчивое к механическому воздействию покрытие, по сравнению с ГПМЦ 5. При использовании в составе ГПМЦ 6 скорость образования пленки гораздо выше, чем при использовании других

полимеров. Данный процесс может быть обоснован пространственным расположением мономеров в цепи, а так же их взаимосвязями при образовании пленочного покрытия.

Опытным путем было определено, что оптимальная концентрация пленкообразующего полимера составляет 10 % в составе пленкообразующей основы для трансдермального спрея. При данной концентрации полимера в составе образуется пленочное покрытие, которое быстро фиксируется на анализируемой поверхности и не растекается. В случае, содержания полимера более 10 % в плёнкообразующей основе распыления из дозирующего устройства не наблюдалось, жидкая фаза пленкообразующей основы является вязкой для распыления. В случае использования полимера с концентрацией менее 10 % пленочное покрытие не стабильно и растекается на анализируемой поверхности.

Для обеспечения стабильности пленки в качестве пластификатора был выбран ПЛА 1500. Данный пластификатор позволяет образовывать устойчивое к механическому воздействию пленочное покрытие, при этом нахождение ПЛА 1500 в пленочном покрытии сокращает время застывания пленки на анализируемой поверхности

В результате исследования полученных пленок наиболее подходящий состав получился у образца 22 ( приложение I). В состав жидкой фазы пленкообразующей основы входят: ГПМЦ 6 (10%), ПЛА 300, спирт 95 % и вода.

### **3.3 Обсуждение смешивания пленкообразующей жидкой фазы и микрокапсул**

При смешивании микрокапсул и пленкообразующей основы был получен белый раствор суспензии, при длительном хранении которого твердая фаза оседает на дне.

В результате проведения теста растворения образца ЛП трансдермального спрея на модель ячейки Франца была получена зависимость концентрации действующего вещества в пробе от времени.

Зависимость высвобождения Диклофенака натрия из пробы в резервуар от времени представлена на рисунке 6.

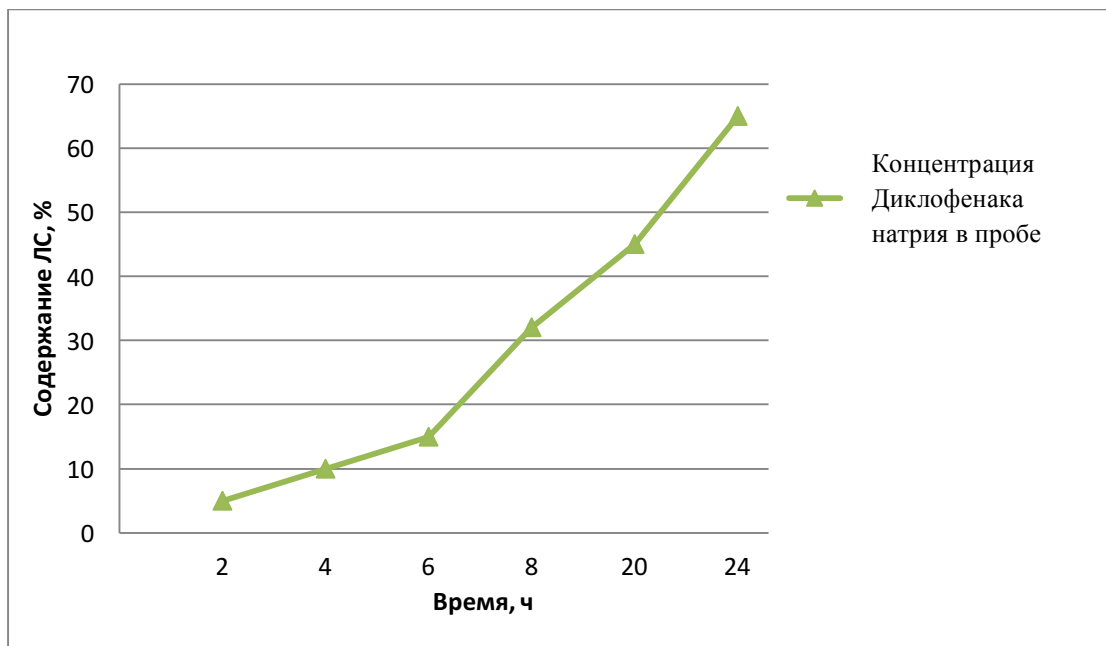


Рисунок 6. График зависимости высвобождения ЛС Диклофенака натрия

Отбор проб был проведен индивидуально для каждой ячейки.

Исходя из графика видно, что процесс диффузии ЛС в буферный раствор происходит тангенциально. В первые 6 часов транспорт ЛС в раствор составляет менее 20 %, данный факт может быть обусловлен не герметичностью системы и плохой плотностью соприкосновения мембраны с анализируемым раствором. Тем не менее больше 50 % анализируемого трансдермального спрея перешло в раствор после 8 часов анализа, что доказывает механизм трансдермального высвобождения методом *in vitro*.

Основываясь на результатах полученных данных, можно сделать вывод, что разработанный состав лекарственного препарата трансдермальный спрей обеспечивает трансдермальную доставку действующего вещества в исследуемый раствор в течении всего срока исследования. Следовательно, можно продолжить дальнейшее усовершенствование состава и его компонентов для получения лекарственного препарата, действие которого будет доказано методом *in vivo*.

#### **4. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение**

##### **4.1. Оценка коммерческого потенциала и перспективности проведения научных исследований с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения**

###### **4.1.1. Потенциальные потребители результатов исследования**

Коммерческая привлекательность научного исследования определяется с одной стороны превышением технических параметров над предыдущими разработками, с другой - наличием рыночного спроса на продукт. Последнее предполагает наличие заинтересованных потребителей в лице частных лиц.

Получение лекарственного препарата Диклофенак, спрей трансдермальный является главной целью выполняемой работы. Данный продукт получен путем микрокапсулирования активной фармацевтической субстанции Диклофенак и в вводимой данной структуры в спиртовой полимерный раствор. Основными потребителями будут люди, имеющие заболевания суставов или боли при ушибах. Сегментировать рынок можно по дозировке, лекарственной форме выпуска, дозировке и типу потребителя.

	Низкая дозировка	Средняя дозировка	Высокая дозировка
Дети	г, с, тс	г, тс	-
Взрослые	г, тс	г, с, тс	г, тс
Пожилые люди	тс	г, с, тс	г, тс

г - «гель» с- «спрей» тс -«трансдермальный спрей»

Рисунок 7 - Карта сегментирования рынка услуг

На основании таблицы можно сделать вывод о том, что данный продукт отвечает потребностям одновременно нескольких сегментов рынка, что говорит о том, что уровень спроса на него будет достаточно высоким.

###### **4.1.2. Оценка конкурентоспособности технических решений**

Использование активной фармацевтической субстанции Диклофенак в лекарственной форме спрей трансдермальный (Б<sub>ф</sub>) ранее в литературных источниках не приводились. Поэтому для анализа конкурентных технических исследований были взяты лекарственные формы с похожими характеристиками. В качестве основных конкурентов для полученного нами продукта Б<sub>ф</sub> выступают следующие фирмы, изготавливающие лекарственные препараты, включающие Диклофенак:

- гель для наружного применения, 1 % TEVA (Б<sub>к1</sub>);
- Вольтарен спрей 8 мг/доза Фарбил Вальтроп ГмбХ, Герма DE (Б<sub>к2</sub>).

Таблица 6 - Оценочная карта для сравнения конкурентных разработок

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы			Конкурентоспособность		
		Б <sub>ф</sub>	Б <sub>к1</sub>	Б <sub>к2</sub>	К <sub>ф</sub>	К <sub>к1</sub>	К <sub>к2</sub>
Технические критерии оценки ресурсоэффективности							
1. Время производства	0,05	4	3	3	0,20	0,15	0,15
2. Удобство в эксплуатации (соответствует требованиям потребителей)	0,05	4	4	4	0,20	0,20	0,20
3. Надежность	0,05	5	3	3	0,25	0,15	0,15
4. Безопасность	0,15	5	4	4	0,75	0,60	0,60
5. Простота эксплуатации	0,05	4	4	5	0,20	0,20	0,25
6. Время очистки воздуха	0,15	5	3	4	0,75	0,45	0,60
7. Степень чистоты	0,20	5	2	3	1,00	0,40	0,60
Экономические критерии оценки эффективности							
1. Конкурентоспособность продукта	0,05	4	5	4	0,20	0,25	0,20
2. Уровень проникновения на рынок	0,05	3	4	4	0,15	0,20	0,20
3. Цена	0,05	4	4	4	0,20	0,20	0,20
4. Предполагаемый срок эксплуатации	0,05	5	3	4	0,25	0,15	0,20
5. Срок выхода на рынок	0,05	4	5	3	0,20	0,25	0,15
6. Наличие клинических исследований	0,05	5	5	5	0,25	0,25	0,25
Итого	1	57	49	47	4,60	3,45	3,75

Анализ конкурентных технических решений определяется по формуле:

$$K = \sum B_i B_i \quad (4.1)$$

где  $K$  – конкурентоспособность научной разработки или конкурента;

$B_i$  – вес показателя (в долях единицы);

$B_i$  – балл  $i$ -го показателя.

Полученные данные таблицы 6, показывают хорошую конкурентоспособность, особенно по следующим критериям: безопасность, время и степень очистки.

Расчет коэффициента конкурентоспособности:

$$K_{\phi}/K_{k1} = 1,33;$$

$$K_{\phi}/K_{k2} = 1,23.$$

По полученным данным можно говорить о том, что производство разрабатываемого спрея трансдермального является конкурентоспособнее, чем аналоговые лекарственные препараты.

#### **4.1.3. FAST-анализ**

FAST-анализ выступает как синоним функционально-стоимостного анализа. Суть этого метода базируется на том, что затраты, связанные с созданием и использованием любого объекта, выполняющего заданные функции, состоят из необходимых для его изготовления и эксплуатации и дополнительных, функционально неоправданных, излишних затрат, которые возникают из-за введения ненужных функций, не имеющих прямого отношения к назначению объекта, или связаны с несовершенством конструкции, технологических процессов, применяемых материалов, методов организации труда и т.д.

**Стадия 1.** Выбор объекта FAST-анализа.

В данном случае объектом исследования выступает продукт – Диклофенак, спрей трансдермальный.

**Стадия 2.** Описание главной, основной и вспомогательной функций, выполняемых объектом.

Диклофенак в лекарственной форме спрей трансдермальный используется по своему прямому назначению. Главной функцией является для



симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования. В табл. 7 описаны основные компоненты состава данного материала и их функции.

Таблица 7- Классификация функций, выполняемых объектом исследования

Наименование материала	Выполняемая функция	Ранг функции		
		Главная	Основная	Вспомогательная
Диклофенак	обеспечивать терапевтический эффект	X		
Спирт этиловый	обеспечивает стабильность лекарственной формы		X	
Полилактид	является пленкообразующей основой состава			X
Поливиниловый спирт	является пленкообразующей основой состава		X	

### Стадия 3. Определение значимости выполняемых функций объектом.

Для оценки значимости функций будем использовать метод расстановки приоритетов, предложенный Блумбергом В.А. и Глущенко В.Ф. В основу данного метода положено расчетно-экспертное определение значимости каждой функции.

Функция 1 – обеспечивать терапевтический эффект;

Функция 2 – является пленкообразующей основой состава;

Функция 3 – обеспечивает стабильность лекарственной формы

На *первом этапе* необходимо построить матрицу смежности функции (табл. 8).

Таблица 8 - Матрица смежности

	Функция 1	Функция 2	Функция 3
Функция 1	=	<	>
Функция 2	<	=	>
Функция 3	>	>	=

*Примечание:* «<» – менее значимая; «=» – одинаковые функции по значимости; «>» – более значимая

**Второй этап** связан с преобразованием матрицы смежности в матрицу количественных соотношений функций (табл. 9).

Таблица 9 - Матрица количественных соотношений функций

	Функция 1	Функция 2	Функция 3	ИТОГО
Функция 1	1	0,5	1,5	3
Функция 2	0,5	1	1,5	3
Функция 3	1,5	1,5	1	4
$\Sigma=10$				

В рамках **третьего этапа** происходит определение значимости функций путем деления балла, полученного по каждой функции, на общую сумму баллов по всем функциям. Так, для функции 1 относительная значимость равна  $3/10 = 0,3$ ; для функции 2 –  $3/10 = 0,3$ ; для функции 3 –  $0,4$ .

**Стадия 4.** Анализ стоимости функций, выполняемых объектом исследования.

Задача данной стадии заключается в том, что с помощью специальных методов оценить уровень затрат на выполнение каждой функции. Сделать это возможно с помощью применения нормативного метода. Расчет стоимости функций приведен в табл. 10.

**Таблица 10 Определение стоимости функций, выполняемых объектом исследования**

Наименование материала	Выполняемая функция	Норма расхода, кг	Стоимость материала, руб. кг	Заработная плата, руб	Себестои- мость, руб.
Диклофенак	обеспечивать терапевтический эффект	0,01	100000	49227,31	17409,10
Спирт этиловый	обеспечивает стабильность лекарственной формы	1 *	250		1465,11
Полилактид	является пленкообразую щей основой состава	0,4	200		1845,16
Поливиниловый спирт		0,1	250		
					Σ20719,3

\* Норма расхода была взята в литрах

Данная информация используется для построения функционально-стоимостной диаграммы на следующей стадии. Относительные затраты на использование НПА = 0,21. пленкообразователи составляют 0,21 от всех относительных затрат. Диклофенак – 0,39.

**Стадия 5.** Построение функционально-стоимостной диаграммы (ФСД) объекта и ее анализ (рис. 7).



**Рис. 7 - Функционально-стоимостная диаграмма**

Построенная функционально-стоимостная диаграмма позволяет выявить диспропорции между важностью (полезностью) функций и затратами на них. Анализ приведенной выше ФСД показывает явное наличие рассогласования по функциям 1 и 3. Необходимо провести работы по ликвидации данных диспропорций.

#### **Стадия 6. Оптимизация функций выполняемых объектом.**

Для оптимизации процесса и уменьшения затрат возможно взять Диклофинак натрия более дешевого производства.

#### **4.1.4. SWOT-анализ**

SWOT – анализ представляет собой комплексный анализ инженерного проекта. Его применяют для того, чтобы перед организацией или менеджером проекта появилась отчетливая картина, состоящая из лучшей возможной информации и данных, а также сложилось понимание внешних сил, тенденций и подводных камней, в условиях которых научно-исследовательский проект будет реализовываться.

SWOT–анализ проводится в несколько этапов. На первом этапе оцениваются сильные и слабые стороны проекта, возможности и угрозы.

Следующий этап состоит в выявлении соответствия сильных и слабых сторон научно-исследовательского проекта внешним условиям окружающей среды, для чего составляются интерактивные матрицы.

Таблица 11 – Интерактивная матрица возможностей и сильных сторон проекта

Сильные стороны проекта					
Возможности проекта		C1	C2	C3	C4
	B1	+	+	-	0
	B2	-	-	+	-
	B3	-	0	-	0

При анализе данной интерактивной таблицы можно выделить следующие сильно коррелирующие возможности и сильные стороны проекта: B1C1C2, B2C3.

Таблица 12– Интерактивная матрица возможностей и слабых сторон проекта

Слабые стороны проекта				
Возможности проекта		Сл1	Сл2	Сл3
	B1	+	-	0
	B2	-	0	-
	B3	-	-	0

При анализе данной интерактивной таблицы можно выделить следующие сильно коррелирующие возможности и слабые стороны проекта: B1Сл1.

Таблица 13 – Интерактивная матрица угроз и сильных сторон проекта

Сильные стороны проекта					
Угрозы проекта		C1	C2	C3	C4
	У1	+	+	-	0
	У2	-	-	-	-
	У3	+	+	0	0

При анализе данной интерактивной таблицы можно выделить следующие сильно коррелирующие угрозы и сильные стороны проекта: У1У3С1С2.

Таблица 14 – Интерактивная матрица угроз и слабых сторон проекта

Слабые стороны проекта				
Угрозы проекта		Сл1	Сл2	Сл3
	У1	+	-	0
	У2	-	0	-
	У3	-	-	0

При анализе данной интерактивной таблицы можно выделить следующие сильно коррелирующие угрозы и слабые стороны проекта: У1Сл1.

В рамках третьего этапа составляем итоговую матрицу SWOT-анализа (таблица 15).

Таблица 15 – Матрица SWOT

	<b>Сильные стороны научно-исследовательского проекта:</b>	<b>Слабые стороны научно-исследовательского проекта:</b>
--	---	--

	С1. Заявленная экономичность продукта. С2. Наличие всего оборудования и его комплектующего. С3. Квалифицированный персонал. С4. Удобство использования	Сл1. Отсутствие прототипа научной разработки Сл2. Большой срок поставок материалов из-за границы Сл3. Низкий уровень проникновения на рынок
<b>Возможности:</b> В1. Повышение эффективности работы предприятия за счет модернизации. В2. Сокращение расходов. В3. Повышение дополнительного спроса на новый продукт.	1. Достижение повышения производительности оборудования. 2. Исключение поломок оборудования в результате сбоев в электроснабжении. 3. Благодаря использованию инновационной структуры энергоэффективность технологии растет, а также рост цен конкурентов и снижение цены на сырье благотворно влияет на развитие предприятия.	1. Поиск заинтересованных лиц 2. Разработка научного исследования 3. Принятие на работу квалифицированного специалиста. 4. Переподготовка имеющихся специалистов
<b>Угрозы:</b> У1: Отсутствие спроса на новый продукт; У2: Снижение бюджета на разработку; У3: Высокая конкуренция в данной отрасли.	1. Отсутствие спроса на новый разрабатываемый продукт. 2. Отсутствие сырьевой базы 3. Сложности при масштабировании проекта в цех.	1. Приобретение необходимого оборудования опытного испытания 2. Остановка проекта. 3. Проведения других проектов

По полученной таблице можно сделать выводы, что возможности совместно с сильными сторонами благоприятствуют развитию рынка и спроса на производимый товар. Возможные угрозы при производстве, такие как отсутствие спроса и развитая конкуренция, могут сильно ослабить позиции данного предприятия на рынке.

#### 4.1.5. Оценка готовности проекта к коммерциализации

Для оценки готовности проекта составлена табл. 16. Система измерения по каждому направлению (степень проработанности научного проекта, уровень имеющихся знаний у разработчика) отличается. Так, при оценке степени проработанности научного проекта 1 балл означает не проработанность проекта, 2 балла – слабую проработанность, 3 балла –

выполнено, но в качестве не уверен, 4 балла – выполнено качественно, 5 баллов – имеется положительное заключение независимого эксперта.

Для оценки уровня имеющихся знаний у разработчика система баллов принимает следующий вид: 1 означает не знаком или мало знаю, 2 – в объеме теоретических знаний, 3 – знаю теорию и практические примеры применения, 4 – знаю теорию и самостоятельно выполняю, 5 – знаю теорию, выполняю и могу консультировать.

Таблица 16. - Бланк оценки степени готовности научного проекта к коммерциализации

№ п/п	Наименование	Степень проработанности научного проекта	Уровень имеющихся знаний у разработчика
1.	Определен имеющийся научно-технический задел	5	3
2.	Определены перспективные направления коммерциализации научно-технического задела	4	3
3.	Определены отрасли и технологии (товары, услуги) для предложения на рынке	5	4
4.	Определена товарная форма научно-технического задела для представления на рынок	3	4
5.	Определены авторы и осуществлена охрана их прав	3	4
6.	Проведена оценка стоимости интеллектуальной собственности	4	3
7.	Проведены маркетинговые исследования рынков сбыта	3	2
8.	Разработан бизнес-план коммерциализации научной разработки	3	4
9.	Определены пути продвижения научной разработки на рынок	4	3
10.	Разработана стратегия (форма) реализации научной разработки	4	3
11.	Проработаны вопросы международного сотрудничества и выхода на зарубежный рынок	1	2
12.	Проработаны вопросы использования услуг инфраструктуры поддержки, получения льгот	2	3
13.	Проработаны вопросы финансирования коммерциализации научной разработки	4	4
14.	Имеется команда для коммерциализации научной разработки	3	2

№ п/п	Наименование	Степень проработанности научного проекта	Уровень имеющихся знаний у разработчика
15.	Проработан механизм реализации научного проекта	3	2
	<b>ИТОГО БАЛЛОВ</b>	51	46

Значение суммы баллов позволяет говорить о мере готовности научной разработки и ее разработчика к коммерциализации. По сумме баллов можно говорить о том, что перспективность проекта выше среднего. Для реализации данного проекта необходимо собрать компетентную команду.

#### **4.1.6 Методы коммерциализации результатов научно-технического исследования**

Существует большое количество методов, позволяющих получать прибыль из результатов научных трудов. При реализации лекарственных препаратов можно использовать следующие методы коммерциализации:

Торговля патентными правами и разработками рецептур и технологий, т.е. передача третьим лицам права использования объектов интеллектуальной собственности на лицензионной основе.

Так как данная технология является единственной разработкой получения лекарственного препарата Диклофенак, спрей трансдермальный, поэтому продажа патентов для предприятий производящие жидкие лекарственные препараты является интересным и перспективным для пополнения портфеля препаратов у предприятия. Данный препарат является инновационным и его производство являются доступными и дешевыми, а технология производства фильтров является несложной, такое предложение будет очень привлекательным для фармацевтических предприятий.

Инициация проекта – первоочередной этап деятельности, касающийся проекта. В рамках процессов инициации проекта выполняется определенный набор работ для его успешного запуска. Для этого выявляются изначальные цели и содержание разработки, также фиксируются финансовые ресурсы. В рамках процессов инициации определяются внутренние и внешние



заинтересованные стороны проекта, которые будут взаимодействовать и влиять на общий результат научного проекта.

Таблица 17 - Заинтересованные стороны проекта

<b>Заинтересованные стороны проекта</b>	<b>Ожидания заинтересованных сторон</b>
Научный руководитель	Получение новой лекарственной формы препарата с целью изучения его воздействия на организм и изучение фармакологических свойств
Студент, выполняющий научную работу	Исследование методов получения лекарственной формы спрей-трансдермальный, изучение его физико-химических свойств

Таблица 18 - Цели и результаты проекта

<b>Цели проекта:</b>	Разработка состава и оптимизация реологических свойств лекарственного препарата в форме трансдермальный спрей
<b>Ожидаемые результаты проекта:</b>	Оформление результата в форме научной работы, с выходом научных статей
<b>Критерии приемки</b>	Наличие характеристики полученного объекта с применением инструментальных способов
<b>Требования к результату проекта</b>	Наличие обоснованной методики лекарственной формы спрей-трансдермальный, его стабилизации и проведению доклинических исследований

#### 4.1.7 Организационная структура проекта

Таблица 19 - Рабочая группа проекта

<b>№ п/п</b>	<b>Участник</b>	<b>Роль в проекте</b>	<b>Функции</b>
1.	д.х.н. Трусова М.Е., ИШХиБТ ТПУ	Руководитель	Распределение обязанностей, выдвижение плана исследований, корректировка действий по срокам, бюджету
2.	Гранова Н.П. студентка группы 9ДМ81, магистрант ИШХиБТ, ТПУ	Исполнитель	Выполнение научных исследований

## 4.2 Планирование и управление научно-техническим проектом

### 4.2.1 Иерархическая структура работ проекта

*Иерархическая структура работ* (ИСР) – детализация укрупненной структуры работ. В процессе создания ИСР структурируется и определяется содержание всего проекта.

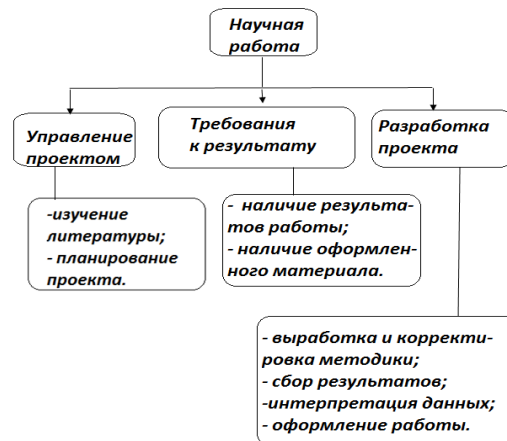


Рис. 8. ИСР научного проекта

### 4.3 Планирование работ по научно-техническому исследованию

Для правильного планирования, а также финансирования и определения трудоемкости выполнения НИР необходимо ее разбить на этапы. Под этапом понимается крупная часть работы, которая имеет самостоятельное значение и является объемом планирования и финансирования.

НИР имеет:

1. Подготовительный этап. Сбор, изучение и анализ, имеющийся информации. Определение состава исполнителей и соисполнителей, согласование с ними частных задач. Разработка и утверждение задания.
2. Разработка теоретической части.
3. Проведение лабораторного эксперимента
4. Выводы и предложения по теме, обобщение результатов разработки.
5. Завершающий этап.

Рассмотрение результатов исследования. Утверждение результатов работы. Подготовка отчетной документации.

Данную НИР можно разделить на следующие этапы (Таблица 20):

- а) Разработка задания на НИР;
- б) Выбор направления исследования;
- в) Теоретические и экспериментальные исследования;
- г) Обобщение и оценка результатов;
- д) Оформление отчета НИР.

Работу выполняло 2 человека: руководитель, студент–дипломник. Трудоемкость выполнения НИР оценивается экспертным путем в человеко–днях и носит вероятностный характер, т.к. зависит от множества трудно учитываемых факторов. Разделим выполнение дипломной работы на этапы, представленные в таблице Таблица 20:

Таблица 20– Перечень этапов, работ и распределение исполнителей.

Основные задания	№ работы	Содержание работы	Должность исполнителя
Разработка задания на НИР	1	Составление и утверждение задания	Руководитель Студент
Выбор направления исследования	2	Изучение литературы	Студент
	3	Разработка трехмерной модели	Студент
	4	Календарное планирование работ	Руководитель Студент
Теоретические и экспериментальные исследования	5	Планирование проведения численных экспериментов	Руководитель Студент
	6	Снятие показаний	Руководитель Студент
	7	Обработка полученных данных	Руководитель Студент
Обобщение и оценка результатов	8	Анализ полученных результатов, выводы	Студент
	9	Оценка эффективности полученных результатов	Руководитель Студент
Оформление отчета	10	Составление пояснительной записки	Студент

### 4.3.1 Определение трудоемкости этапов НИР

Расчет трудоемкости осуществляется опытно–статистическим методом, основанным на определении ожидаемого времени выполнения работ в человеко–днях по формуле

$$t_{ожj} = \frac{2t_{minj} + 2t_{maxj}}{5}, \quad (4)$$

где

$t_{ожj}$  – ожидаемая трудоемкость выполнения  $i$ -ой работы чел.-дн.;

$t_{minj}$  – минимально возможная трудоемкость выполнения заданной  $i$ -ой работы (оптимистическая оценка: в предположении наиболее благоприятного стечения обстоятельств), чел.-дн.;

$t_{maxj}$  – максимально возможная трудоемкость выполнения заданной  $i$ -ой работы (пессимистическая оценка: в предположении наиболее неблагоприятного стечения обстоятельств), чел.-дн.

Для установления продолжительности работы в рабочих днях используем формулу:

$$T_{pi} = \frac{t_{ожi}}{ч_i}, \quad (5)$$

где

$T_{pi}$  – продолжительность одной работы, раб. дн.;

$t_{ожi}$  – ожидаемая трудоемкость выполнения одной работы, чел.-дн.;

$ч_i$  – численность исполнителей, выполняющих одновременно одну и ту же работу на данном этапе, чел.

Для удобства построения календарного план–графика, длительность этапов в рабочих днях переводится в календарные дни и рассчитывается по следующей формуле:

$$T_{ki} = T_{pi} \cdot K_{кал}, \quad (6)$$

где

$T_{ki}$  – продолжительность выполнения  $i$ -й работы в календарных днях;

$T_{pi}$  – продолжительность выполнения  $i$ -й работы в рабочих днях;

$K_{кал}$  – коэффициент календарности.

Коэффициент календарности определяется по следующей формуле:

$$K_{\text{кал}} = \frac{T_{\text{кал}}}{T_{\text{кал}} - T_{\text{вых}} - T_{\text{пр}}}, \quad (7)$$

где

$T_{\text{кал}} = 365$  – количество календарных дней в году;

$T_{\text{вых}} = 104$  – количество выходных дней в году;

$T_{\text{пр}} = 15$  – количество праздничных дней в году.

$$K_{\text{кал}} = \frac{365}{365 - 104 - 10} = 1,45$$

Рассчитанные значения в календарных днях по каждой работе  $T_{ki}$  округляем до целого числа.

Все рассчитанные значения сведены в таблице 21.

Таблица 21– Временные показатели проведения научного исследования

Название работы	Трудоемкость работ			Исполнители	Длительность работ в рабочих днях, $T_{pi}$	Длительность работ в календарных днях, $T_{ki}$
	$t_{\min}$ , Чел-дни	$t_{\max}$ , Чел-дни	$t_{\text{ож}}$ , Чел-дни			
Составление и утверждение задания	1	5	2,6	Руководитель Студент	1	2
Изучение литературы	5	15	12	Студент	14	39
Подбор рецептуры лекарственного препарата	4	12	7,2	Студент	4	5
Календарное планирование работ	16	30	21,6	Руководитель Студент	9	4
Выполнение лабораторных экспериментов	12	16	13,6	Руководитель Студент	7	2
Оценка полученных образцов	6	12	8,4	Руководитель Студент	4	6
Обработка полученных данных	6	9	7,2	Руководитель Студент	4	5
Анализ полученных результатов, выводы	5	9	6,6	Студент	7	3
Оценка эффективности полученных результатов	7	15	10,2	Руководитель Студент	5	4
Составление пояснительной записки	5	13	8,2	Студент	8	9
Итого					63	79

### 4.3.2 Построение графика работы

Диаграмма Ганта – горизонтальный ленточный график, на котором работы по теме представляются протяженными во времени отрезками, характеризующимися датами начала и окончания выполнения данных работ.

Таблица 22 - Диаграмма Ганта

Этапы	Вид работы	Исполнители	T <sub>к</sub>	Февраль	Март	Апрель	Май
1	Составление и утверждение задания	Руководитель Студент	3				
2	Изучение литературы	Студент	39				
3	Подбор рецептуры лекарственного препарата	Студент	5				
4	Календарное планирование работ	Руководитель Студент	4				
5	Выполнение лабораторных экспериментов	Руководитель Студент	2				
6	Оценка полученных образцов	Руководитель Студент	6				
7	Обработка полученных данных	Руководитель Студент	5				
8	Анализ полученных результатов, выводы	Студент	3				
9	Оценка эффективности полученных результатов	Руководитель Студент	4				
10	Составление пояснительной записки	Студент	9				

 - студент;  - руководитель.

В результате видно, что для выполнения работы требуется всего 2 человека и работа выполняется в течении 79 дней.

#### 4.4 Бюджет научного исследования

В процессе формирования бюджета научного-технического исследования (НТИ) используется следующая группировка затрат по различным статьям.

Расчет материальных затрат осуществляется по следующей формуле:

$$Z_m = (1 + k_T) \sum_{i=1}^m C_i N_{расх\ i} \quad (4.2)$$

где  $m$  – количество видов материальных ресурсов, потребляемых при выполнении научного исследования;

$N_{расх\ i}$  – количество материальных ресурсов  $i$ -го вида, планируемых к использованию при выполнении научного исследования (шт., кг, м,  $m^2$  и т.д.);

$C_i$  – цена приобретения единицы  $i$ -го вида потребляемых материальных ресурсов (руб./шт., руб./кг, руб./м, руб./ $m^2$  и т.д.);

$k_T$  – коэффициент, учитывающий транспортно-заготовительные расходы.

Все реактивы, используемые для проведения НИР были заказаны через группу компаний Апекслаб [2]. Материальные затраты, необходимые для данной разработки занесены в таблицу 23.

Таблица 23. - Материальные затраты

Наименование	Ед-ца изм.	Кол-во	Цена за ед., руб.	Затраты на мате- риалы, $Z_m$ , руб.
Диклофенак	кг	0,01	100000	1000
Спирт этиловый	л	1	250	250
Полилактид	кг	0,4	200	80
Поливиниловый спирт	кг	0,1	250	25
Итого				1355

Таблица 24- Расчет затрат по статье «Спецоборудование для научных

работ»

Основываясь на тезисах Законодательства РФ, к амортизационному

№, п/п	Наименование оборудования	Количество единиц оборудования, шт	Цена единицы оборудования, руб.	Общая стоимость оборудования, руб.
1	Дистиллятор для приготовления воды очищенной (Россия, ЧЗБТ)	1	35000	35000
2	Весы аналитические (класс точности 0,0001 г., Россия)	1	38000	38000
3	pH – метр (Mettler Toledo, Швейцария)	1	26500	26500
4	Спектрофотометр универсальный Agilent Cary 60 (производство Германия). ( <a href="http://spectronlab.ru/equipment/Spectrophotometers">http://spectronlab.ru/equipment/Spectrophotometers</a> )	1	650000	650000
6	Дозатор 1-канальный, переменного объема 1-5 мл (Россия);	1	5780	5780
7	Дозатор 1-канальный, переменного объема 10-100 мкл (Россия);	1	7906	7906
Итого				929816

имуществу относят оборудование, длительность продуктивного функционирования которых превышает период 12 месяцев, а первоначальная стоимость определяется размером от 40 тысяч рублей. Поэтому расчет амортизационных отчислений касался исключительно спектрофотометра и вольтамперометрического анализатора. Расчет затрат по статье «Амортизация оборудования» определяется формулой:

$$A = PC \cdot (HA \div 100 \%) \quad (14);$$

$$HA = (1 \div n) \cdot 100\% \quad (15);$$

где А– величина амортизационных отчислений, руб;

РС – первоначальная стоимость оборудования, руб;

НА– норма амортизационных отчислений, % ;

n – срок эксплуатации оборудования, количество лет.

Данные приведены в табл. 25.



Таблица 25 -. Расчет затрат по статье «Амортизация оборудования»

Наименование оборудования	Цена оборудования, руб.	Эксплуатации оборудования, количество дней	А, руб.
Спектрофотометр универсальный Agilent Cary 60 (производство Германия)	650000	30	13356,2
Вольтамперометрический анализатор TA-Lab	157000	30	3226,03
ИТОГО			16582,23

#### 4.4.1 Основная заработная плата исполнителей темы

В данную статью включается основная заработная плата научных и инженерно-технических достижений работников, а руководителя также выполнение рабочих.

Настоящая статья включает основную заработную плату работников, непосредственно занятых выполнением научно-технического исследования, (включая премии, доплаты) и дополнительную заработную плату:

$$З_{зп} = З_{осн} + З_{доп} ,$$

где  $З_{осн}$  – основная заработная плата;

$З_{доп}$  – дополнительная заработная плата (12-20 % от  $З_{осн}$ ).

Основная заработная плата ( $З_{осн}$ ) руководителя (лаборанта, инженера) от предприятия (при наличии руководителя от предприятия) рассчитывается по следующей формуле:

$$З_{осн} = T_p \cdot З_{дн} ,$$

где  $З_{осн}$  – основная заработная плата одного работника;

$T_p$  – продолжительность работ, выполняемых научно-техническим работником, раб. дн.;

$З_{дн}$  – среднедневная заработная плата работника, руб.

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле:

$$З_{дн} = \frac{З_м \cdot М}{F_d} = \frac{51180 \cdot 10,4}{199} = 2674 \text{ руб.}$$

где  $З_м$  – месячный должностной оклад работника, руб.;

М – количество месяцев работы без отпуска в течение года: при отпуске в 24 раб. дня  $M = 11,2$  месяца, 5-дневная неделя; при отпуске в 48 раб. дней  $M = 10,4$  месяца, 6-дневная неделя;

$F_d$  – действительный годовой фонд рабочего времени научно-технического персонала, раб. дн.

Таблица 26 - Баланс рабочего времени

Показатели рабочего времени	Руководитель	Студент
Календарное число дней	365	365
Количество нерабочих дней: - выходные - праздничные	118	118
Потери рабочего времени: - отпуск - невыходы по болезни	48	72
Действительный годовой фонд рабочего времени	199	175

Месячный должностной оклад работника:

$$Z_m = Z_{tc} \cdot (1 + k_{пр} + k_d) \cdot k_p = 23264 \cdot (1 + 0,3 + 0,5) \cdot 1,3 = 51180 \text{руб.},$$

где  $Z_{tc}$  – заработная плата по тарифной ставке, руб.;

$k_{пр}$  – премиальный коэффициент, равный 0,3 (т.е. 30% от  $Z_{tc}$ );

$k_d$  – коэффициент доплат и надбавок составляет примерно 0,2 - 0,5;

$k_p$  – районный коэффициент, равный 1,3 (для Томска).

Таблица 27 - Расчет основной заработной платы

Исполнители	$Z_{tc}$ , тыс. руб.	$k_{пр}$	$k_d$	$k_p$	$Z_m$ , тыс. руб.	$Z_{дн}$ , тыс. руб.	$T_p$ , раб. дн.	$Z_{осн}$ , тыс. руб.
Руководитель	23264	0,3	0,5	1,3	51180	2674	21	56154
Исполнитель проекта	14000	0	0	1,3	18200	1081	63	68103
Итого:								124257

#### 4.4.2 Дополнительная заработная плата исполнителей темы

Затраты по дополнительной заработной плате исполнителей темы учитывают величину предусмотренных Трудовым кодексом РФ доплат за отклонение от нормальных условий труда, а также выплат, связанных с обеспечением гарантий и компенсаций (при исполнении государственных и общественных обязанностей, при совмещении работы с обучением, при предоставлении ежегодного оплачиваемого отпуска и т.д.).

Расчет дополнительной заработной платы ведется по следующей формуле:

$$З_{\text{доп}} = k_{\text{доп}} \cdot З_{\text{осн}} = 0,13 \cdot 56154 = 7300 \text{ руб};$$

$$З_{\text{доп}} = k_{\text{доп}} \cdot З_{\text{осн}} = 0,13 \cdot 68103 = 8853 \text{ руб},$$

где  $k_{\text{доп}}$  – коэффициент дополнительной заработной платы (на стадии проектирования принимается равным 0,12 – 0,15).

#### 4.4.3 Отчисления во внебюджетные фонды

В данной статье расходов отражаются обязательные отчисления по установленным законодательством Российской Федерации нормам органам государственного социального страхования (ФСС), пенсионного фонда (ПФ) и медицинского страхования (ФФОМС) от затрат на оплату труда работников.

Величина отчислений во внебюджетные фонды определяется исходя из следующей формулы:

$$З_{\text{внеб}} = k_{\text{внеб}} \cdot (З_{\text{осн}} + З_{\text{доп}}) = 0,302 \cdot (124257 + 16153) = 42404 \text{ руб.}$$

где  $k_{\text{внеб}}$  – коэффициент отчислений на уплату во внебюджетные фонды (пенсионный фонд, фонд обязательного медицинского страхования и пр.).

Таблица 28 - Отчисления во внебюджетные фонды

Исполнитель	Основная заработная плата, тыс. руб	Дополнительная заработная плата, тыс. руб
	Исп. 1	
Руководитель	56154	7300
Студент	68103	8853
Коэффициент отчислений во внебюджетные фонды	0,302	
Итого		
Исполнение 1	37526	4878

#### 4.4.4 Накладные расходы

Накладные расходы учитывают прочие затраты организации, не попавшие в предыдущие статьи расходов: печать и ксерокопирование материалов исследования, оплата услуг связи, электроэнергии, почтовые и телеграфные расходы, размножение материалов и т.д. Их величина определяется по следующей формуле:

$$\begin{aligned} Z_{\text{накл}} &= (\text{Сумма статей 4} \div 7) \cdot k_{\text{нр}} = (Z_{\text{осн}} + Z_{\text{доп}} + Z_{\text{внеб}}) \cdot 0,16 \\ &= (124257 + 16153 + 42404) \cdot 0,16 = 29249 \text{ руб.} \end{aligned}$$

где  $k_{\text{нр}}$  – коэффициент, учитывающий накладные расходы.

Величину коэффициента накладных расходов можно взять в размере 16%.

#### 4.4.5 Формирование бюджета затрат научно-исследовательского проекта

Рассчитанная величина затрат научно-исследовательской работы (темы) является основой для формирования бюджета затрат проекта, который при формировании договора с заказчиком защищается научной организацией в качестве нижнего предела затрат на разработку научно-технической продукции.

Таблица 29 - Расчет бюджета затрат НТИ

Наименование статьи	Сумма, руб.	Примечание
1. Сырье и материалы	1355	Таблица 23
2. Амортизация оборудования	16582	Таблица 25
3. Затраты по основной заработной плате исполнителей темы	124257	Таблица 28
4. Затраты по дополнительной заработной плате исполнителей темы	16153	Таблица 28
5. Отчисления во внебюджетные фонды	42404	Таблица 28
6. Накладные расходы	29249	16% от суммы 4-5
7. Бюджет затрат НТИ	230000	Сумма ст. 4-8

#### 4.4.6 Определение ресурсоэффективности проекта

Определение эффективности происходит на основе расчета интегрального показателя эффективности научного исследования. Его нахождение связано с определением двух средневзвешенных величин: финансовой эффективности и ресурсоэффективности. Интегральный показатель финансовой эффективности научного исследования получают в ходе оценки бюджета затрат трех (или более) вариантов исполнения научного исследования.

Для этого наибольший интегральный показатель реализации технической задачи принимается за базу расчета (как знаменатель), с которым соотносятся финансовые значения по всем вариантам исполнения.

Интегральный финансовый показатель разработки определяется как:

$$I_{\text{финр}}^{\text{исп } i} = \frac{\Phi_{pi}}{\Phi_{\text{max}}} = \frac{230000}{230000} = 1,$$

где  $I_{\text{финр}}^{\text{исп } i}$  – интегральный финансовый показатель разработки;

$\Phi_{pi}$  – стоимость  $i$ -го варианта исполнения;

$\Phi_{\text{max}}$  – максимальная стоимость исполнения научно-исследовательского проекта (в т.ч. аналоги).

Полученная величина интегрального финансового показателя разработки отражает соответствующее численное увеличение бюджета затрат разработки в размах (значение больше единицы), либо соответствующее численное удешевление стоимости разработки в размах (значение меньше единицы, но больше нуля).

Интегральный показатель ресурсоэффективности вариантов исполнения объекта исследования можно определить следующим образом:

$$I_{pi} = \sum a_i \cdot b_i,$$

где  $I_{pi}$  – интегральный показатель ресурсоэффективности;

$a_i$  – весовой коэффициент разработки;

$b_i$  – балльная оценка разработки, устанавливается экспертным путем по выбранной шкале оценивания.

Таблица 30 - Сравнительная оценка характеристик проекта

Сравнительная оценка характеристик вариантов исполнения проекта

Критерий	Весовой коэффициент параметра	Текущий проект	- гель для наружного применения	Вольтарен спрей
1. Рост производства	0,1	4	5	4
2. Удобство в эксплуатации (соответствует требованиям потребителей)	0,1	5	5	3
3. Цена (уменьшение себестоимость продукции)	0,2	4	4	3
4. Энергосбережение	0,2	5	3	4
5. Надежность	0,25	5	4	3
6. Материалоемкость	0,15	5	4	4
<b>ИТОГО</b>	<b>1</b>	<b>4,7</b>	<b>4,025</b>	<b>3,3</b>

$$I_m^1 = 0,1 \cdot 4 + 0,1 \cdot 5 + 0,2 \cdot 4 + 0,2 \cdot 5 + 0,25 \cdot 5 + 0,15 \cdot 5 = 4,7;$$

$$I_m^2 = 0,1 \cdot 5 + 0,1 \cdot 5 + 0,2 \cdot 4 + 0,2 \cdot 3 + 0,25 \cdot 4 + 0,15 \cdot 4 = 4,0;$$

$$I_m^3 = 0,1 \cdot 4 + 0,1 \cdot 3 + 0,2 \cdot 3 + 0,2 \cdot 4 + 0,25 \cdot 3 + 0,15 \cdot 4 = 3,3.$$

Из полученной таблицы можно сделать вывод, что текущий проект имеет большую эффективность по сравнению с аналогами, но также имеет свои недостатки.

В ходе выполнения данной части выпускной квалификационной работы была доказана конкурентоспособность данного технического решения, был произведен SWOT-анализ. Также был посчитан бюджет НТИ равный 230000 руб., основная часть которого приходится на стоимость оборудования.

## 5. Социальная ответственность

### Введение

В данном разделе рассмотрены вопросы безопасного пользования оборудованием и потенциально опасными химическими материалами, затронуты аспекты обеспечения оптимального санитарно-гигиенического режима, а также охраны труда научно-исследовательского персонала. Социальная ответственность при разработке новых решений должна обеспечивать: исключение несчастных случаев; защиту здоровья работников; снижение вредных воздействий на окружающую среду.

Производственные процессы могут сопровождаться выделением вредных газов, паров, пыли, избыточного тепла, вследствие чего воздух в помещении претерпевает некоторые изменения, которые могут вредно отражаться на здоровье человека. Необходимым условием здорового и высокопроизводительного труда является обеспечение чистоты воздуха и нормальных метеорологических условий в рабочей зоне помещения.

В результате возникает ряд опасных и вредных факторов, которые могут воздействовать на человека при несоблюдении определенных требований безопасности. Приведем анализ вредных и опасных производственных факторов, также комплекс защитных мероприятий.

Объектом исследования является трансдермальный спрей, состоящий из активной фармацевтической субстанции Диклофенак натрия и вспомогательных веществ, позволяющих получить данную лекарственную форму. В основе работы заключено подбор компонентов для получения оптимальных свойств и стабильности данной лекарственной формы.

Размеры рабочей зоны составляют 12х7,5х4 м, потолок и стены в лаборатории имеет светлую окраску, пол — темную в соответствии с санитарно-эпидемиологическими нормами [55].

## **5.1 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности**

### **5.1.1 Специальные правовые нормы трудового законодательства**

Согласно "ТК РФ, N 197 –ФЗ" каждый работник имеет право на:

- рабочее место, которое будет соответствовать основным требованиям охраны труда;
- обязательное социальное страхование от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний в соответствии с федеральным законом;
- получение достоверной информации от работодателя, соответствующих государственных органов и общественных организаций об условиях и охране труда на рабочем месте, о существующем риске повреждения здоровья, а также о мерах по защите от воздействия вредных и (или) опасных производственных факторов;
- отказ от выполнения работ в случае возникновения опасности для его жизни и здоровья вследствие нарушения требований охраны труда, за исключением случаев, предусмотренных федеральными законами, до устранения такой опасности;
- обеспечение средствами индивидуальной и коллективной защиты в соответствии с требованиями охраны труда за счет средств работодателя;
- обучение безопасным методам и приемам труда за счет средств работодателя;
- личное участие или участие через своих представителей в рассмотрении вопросов, связанных с обеспечением безопасных условий труда на его рабочем месте, и в расследовании происшедшего с ним несчастного случая на производстве или профессионального заболевания;
- внеочередной медицинский осмотр в соответствии с медицинскими рекомендациями с сохранением за ним места работы (должности) и среднего заработка во время прохождения указанного медицинского осмотра;



— гарантии и компенсации, установленные в соответствии с настоящим Кодексом, коллективным договором, соглашением, локальным нормативным актом, трудовым договором, если он занят на работах с вредными и (или) опасными условиями труда.

— повышенные или дополнительные гарантии и компенсации за работу на работах с вредными и (или) опасными условиями труда могут устанавливаться коллективным договором, локальным нормативным актом с учетом финансово-экономического положения работодателя.

### **5.1.2 Организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны**

Согласно ПНД Ф 12.13.1-03:

— все помещения лаборатории должны соответствовать требованиям пожарной безопасности по ГОСТ 12.1.004-91 и иметь средства пожаротушения по ГОСТ 12.4.009-83;

— все помещения лаборатории должны соответствовать требованиям электробезопасности при работе с электроустановками по ГОСТ 12.1.019-17.

#### *Требования по пожарной безопасности в лаборатории*

Лаборатория должна быть оснащена пожарными кранами (не менее одного на этаж) с пожарными рукавами. В каждом рабочем помещении должны быть в наличии огнетушители и песок, а в помещениях с огнеопасными и легковоспламеняющимися веществами - дополнительные средства пожаротушения.

#### *Требования по электробезопасности в лаборатории*

Для отключения электросетей на вводах должны быть рубильники или другие доступные устройства. Отключение всей сети, за исключением дежурного освещения, производится общим рубильником.

## **5.2 Производственная безопасность**

### **5.2.1 Анализ опасных и вредных производственных факторов**

#### *Вредные вещества*

Производственная деятельность связана с выделением в воздушную среду различных вредных веществ, которые могут оказывать негативное влияние на здоровье человека или вызывать профессиональные заболевания. Работа в химической лаборатории предполагает обязательное соблюдение мер по предупреждению и снижению воздействия вредных производственных факторов.

При работе с растворителями в первую очередь необходимо ознакомиться с предельно-допустимой концентрацией (ПДК) данных веществ, а также с их классом опасности.

В ходе эксперимента используются растворители и порошок Диклофенак. Растворители, используемые в наученной работе относятся к первому и третьему классу опасности.

Предельно допустимая концентрация (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны 2 мг/куб. м [55].

Способ проникновения данных веществ в организм человека возможен при вдыхании испарений и пыли, оказывая фиброгенное действие. Попадая в органы дыхания, растворители и пыль повреждают слизистую оболочку верхних дыхательных путей, а задерживаясь в легких, приводит к развитию соединительной ткани и рубцеванию (фиброзу) легких. Поражающее действие пыли зависит от ее дисперсности, а также от химического состава веществ и способа образования.

При длительном вдыхании пыли с размером частиц менее 5 мкм возникают профессиональные заболевания пневмокониозы, а при вдыхании пыли с размером частиц более 5 мкм – бронхиты [57].

Гигиеническое нормирование воздуха рабочей зоны производственных помещений проводится в соответствии с ГОСТ 12.1.005–88 «ССБТ. Общие санитарно-гигиенические требования к

воздуху рабочей зоны» [58]. Для воздуха рабочей зоны устанавливают предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ.

Таблица 31 - Токсикологическая оценка Диклофенак натрия

Организм	Путь введения	Тип исследования	Доза	Продолжительность исследования	Эффект	Источник
1	2	3	4	5	6	7
(rat) крыса		ADI	0,5 мг/кг		-	EMA Committee for veterinary medicinal products, DICLOFENAC, summary report [59]
	Перорально	LD <sub>50</sub>	53 мг/кг	-	Поведение: атаксия. Поведенческий: измененное время сна (включая изменение в исправлять отражение). Легкие, грудная клетка или дыхание: стимуляция дыхания.	Toho Igakkai Zasshi. Journal of Medical Society of Toho University. Vol. 28, Pg. 99, 1981 [60]

Таблица 32 - Характеристики вредных веществ при производстве лекарственного препарата спрей трандермальный [61]

Название вещества	Физические свойства	ПДК, мг/л; класс опасности	Общий характер воздействия	Первая помощь
1	2	3	4	5
Спирт этиловый C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	Бесцветная прозрачная жидкость, не содержащая механических примесей,	1; 3	Обладает наркотическим действием. Отравление возможно при вдыхании паров при превышении ПДК	Вызвать рвоту. Выполнить промывание желудка. Принять адсорбент (вещество способное поглощать различные виды токсинов) активированный уголь, белый уголь, полисорб, энторосгель, и др Принять вещества ускоряющие обезвреживание и выведение этанола из организма

Название вещества	Физические свойства	ПДК, мг/л; класс опасности	Общий характер воздействия	Первая помощь
1	2	3	4	5
Хлороформ $\text{CHCl}_3$	бесцветная летучая жидкость с эфирным запахом и сладким вкусом	0,06; 1	Всасывается через кожу, действует на все органы и ткани, вызывает онкологические заболевания	Дезактивация кожи водой с мылом; промывание желудка. Дать выпить один или два стакана воды. Отдых. Обратиться за медицинской помощью

### *Отклонение параметров микроклимата*

Согласно нормативным документам СанПиН 2.2.4.548-96

«Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений» [63], для соблюдения норм микроклимата помещение лаборатории снабжено устройством для отопления, покрыто слоем теплоизоляционных материалов.

Химические вещества могут нанести вред человеку при попадании в организм через органы дыхания или при непосредственном контакте с кожными покровами и слизистыми оболочками. Во избежание превышения ПДК при утечках вредных веществ в лаборатории необходима вентиляция, подающая в помещение такое количество чистого воздуха, чтобы разбавлять газовые выделения до уровня ПДК

Контроль соответствующих норм микроклимата проводился в соответствии СанПиН 2.2.4.548-96 [63].

Таблица 33 - Оптимальные величины показателей микроклимата на рабочих местах производственных помещений [63]

Период года	Категория работ по уровню энерготрат, Вт	Температура		Относительная влажность воздуха, %	Скорость воздуха, м/с
		воздух, °C	поверхность, °C		
Холодный	I б (140-174)	22-24	18-25	40-60	0,1-0,2
Теплый	I б (140-174)	23-25	19-29	40-60	0,1-0,3

Для поддержания оптимальной температуры в помещении в холодное время года имеется центральное отопление.

### *Недостаточная освещенность рабочей зоны*

Недостаточное освещение влияет на функционирование зрительного аппарата, то есть определяет зрительную работоспособность, на психику человека, его эмоциональное состояние, вызывает усталость центральной нервной системы, возникающей в результате прилагаемых усилий для опознания четких или сомнительных сигналов.

Установлено, что свет, помимо обеспечения зрительного восприятия, воздействует на нервную оптико-вегетативную систему, систему формирования иммунной защиты, рост и развитие организма и влияет на многие основные процессы жизнедеятельности, регулируя обмен веществ и устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды. Сравнительная оценка естественного и искусственного освещения по его влиянию на работоспособность показывает преимущество естественного света.

Важно отметить, что не только уровень освещенности, а все аспекты качества освещения играют роль в предотвращении несчастных случаев. Неравномерное освещение может создавать проблемы адаптации, снижая видимость. Работая при освещении плохого качества или низких уровней, люди могут ощущать усталость глаз и переутомление, что приводит к снижению работоспособности. В ряде случаев это может привести к головным болям.

Для оптимизации условий труда имеет большое значение освещение рабочих мест. Задачи организации освещённости рабочих мест следующие: обеспечение различаемости рассматриваемых предметов, уменьшение напряжения и утомляемости органов зрения. Производственное освещение должно быть равномерным и устойчивым, иметь правильное направление светового потока, исключать слепящее действие света и образование резких теней. Естественное и искусственное освещение регламентируется нормами СНиП 23-05-95. Предельно допустимый уровень освещенности составляет 200 лк [10].

### *Расчет искусственного освещения*

Размеры помещения 12х7,5х4 м, потолок и стены в лаборатории имеет светлую окраску, пол — темную.

Способ размещения светильников в лаборатории — симметричный, это обеспечивает равномерное освещение оборудования и рабочих мест.

Определяем отношение расстояние между светильниками  $\alpha$  и высотой их подвеса  $h_c$ . В зависимости от типа светильника отношение  $\alpha/h_c$  при расположении светильников прямоугольником может быть равным 1.4-2.

При  $h_c = 0,3$  м;  $\alpha = 0,6$  м

$$\frac{\alpha}{h_c} = \frac{0,6}{0,3} = 2 \quad (5.1)$$

Высота расположения светильника над рабочей поверхностью:

$$H_c = H - h_c - h_p = 4 - 0,3 - 0,8 = 2,9 \text{ м}; \quad (5.2)$$

где  $H$  — общая высота помещения, м;

$h_c$  — высота подвеса светильника, м;

$h_p$  — высота от пола до освещаемой поверхности, м.

Находим расстояние между рядами светильников:

$$d = \lambda \cdot H_c, \quad (5.3)$$

$$d = 1,4 \cdot 2,9 = 4,06 \text{ м.}$$

Определяем площадь помещения:

$$S = A \cdot B, \quad (5.4)$$

$$S = 12 \cdot 7,5 = 90 \text{ м}^2$$

Коэффициент запаса, предусматривающий уменьшение световой отдачи ламп при старении и загрязнении, принимаем равным 1,5. В качестве источника света используются светильники ОД-2-80 с лампами ЛД. В зависимости от уровня освещенности, площади помещения и высоты подвеса принимаем удельную мощность светильника  $W = 15 \text{ Вт/м}^2$ .

Общая установочная мощность:

$$P = S \times W, (5.5)$$

$$P = 90 \times 15 = 1350 \text{ Вт.}$$

Находим количество светильников:

$$n = \frac{P}{N}, (5.6)$$

где N — мощность одного светильника, равная 160 Вт.

$$n = \frac{1350}{160} = 9 \text{ шт.}$$

Светильники устанавливаются в три ряда, учитывая длину помещения равную 12 м, расстояние между светильниками в одном ряду 0,6 м, расстояние до ближайшей стенки 2 м.

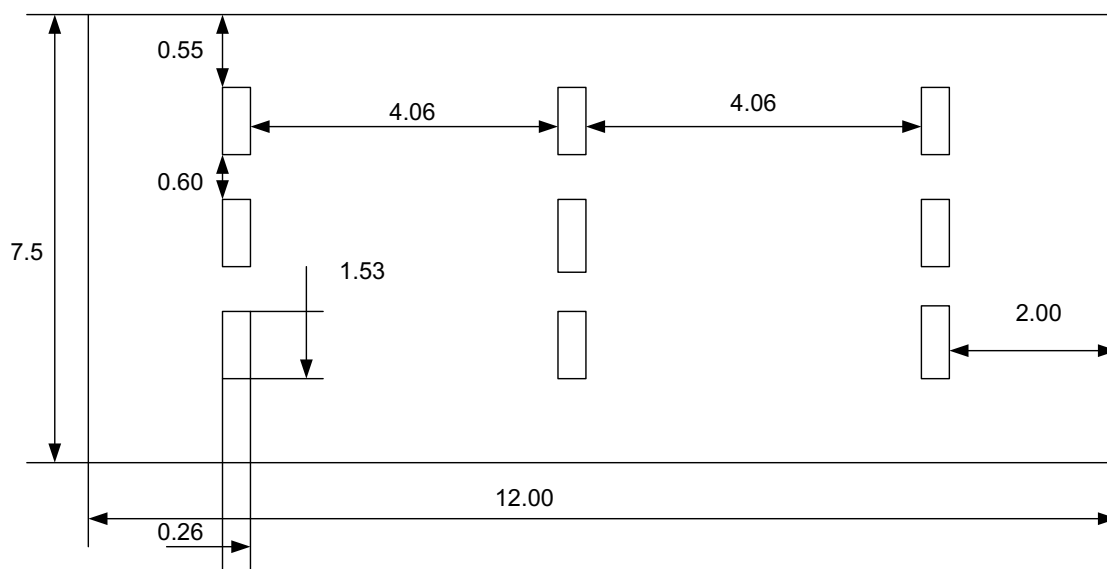


Рисунок 9 - Размещение светильников

Размеры светильника: длина 1,53 м, ширина 0,26 м, высота 0,198 м.

При расчете общего равномерного освещения принимаем метод коэффициента использования.

Величина светового потока лампы определяется по формуле

$$F = \frac{EKZS}{n\eta}, (5.7)$$

где E — минимальная освещенность;

K — коэффициент запаса;

n — число ламп в помещении;

$\eta$  — коэффициент использования;

$Z$  — коэффициент равномерности.

Для определения значения коэффициента использования необходимо знать индекс помещения, который вычисляется по формуле

$$i = \frac{S}{H_c \cdot (A + B)}, \quad (5.8)$$

где  $S$  — площадь помещения;

$h_c$  — высота подвеса светильников;

$AB$  — стороны помещения.

$$i = \frac{90}{2,9 \cdot (12 + 7,5)} = 1,6,$$

По таблице использования определяем значения  $\rho_{стен} = 50$ ,  $\rho_{потол} = 70$ , а коэффициент использования  $\eta = 70$ , коэффициент равномерности освещения  $Z$  также находим по таблице, он равен 1,5.

$$F = \frac{300 \cdot 1,5 \cdot 90 \cdot 1,5}{18 \cdot 0,7} = 3200$$

Сравнивая расчетное значение светового потока каждой лампы с табличным значением светового потока 3440, делаем вывод, что значение расчетное светового потока каждой лампы вполне достаточно для данного помещения, т.к. удовлетворяет условию

$$F = F_{расч} \pm 10\% F_{табл},$$

$$3440 = 3200 \pm 10\%$$

Таким образом, в лаборатории площадью 90 м<sup>2</sup> необходимо установить девять светильников ОД-2-80 с лампами ЛД в три ряда. Расстояние между светильниками в одном ряду составляет 0,6 м, расстояние до ближайшей стенки составляет 2 м.

На основании проведенного расчета можно сделать вывод, что полученное значение светового потока соответствует схеме расположения светильников и его достаточно для освещения данного помещения (рис. 10).



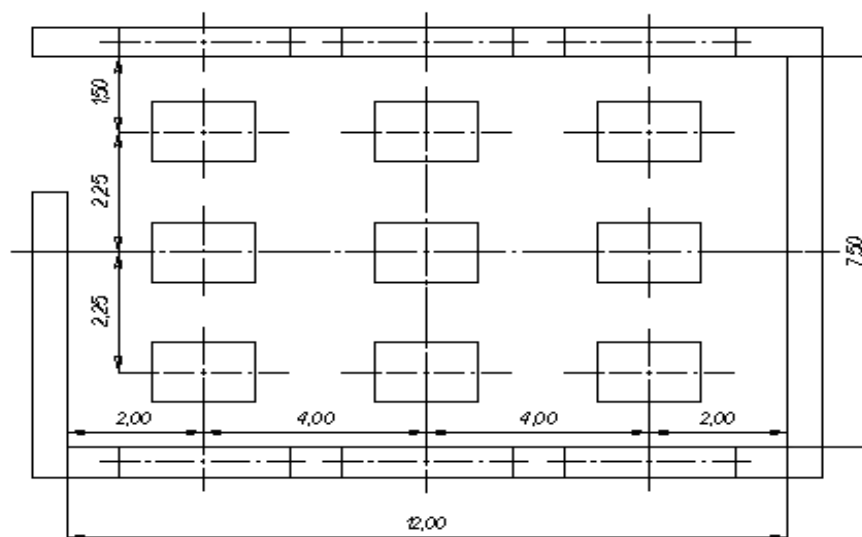


Рисунок 10- Схема расположения светильников в лаборатории  
“Химическая лаборатория АО «ПФК Обновление»”

Светильники типа ОД-2-80 с люминесцентными лампами типа ЛД устанавливаются в три ряда, учитывая длину помещения 12 м; расстояние между рядами светильников 4 м; расстояние между осями светильников в одном ряду 2,25 м; расстояние до ближайшей стенки 2 м.

В результате проведенных расчетов освещение в лаборатории соответствует установленным нормам.

#### *Повышенный уровень шума*

Уровни шума не должны превышать значений установленных в ГОСТ 12.1.003 – 83 проводится не реже двух раз в год.

По СанПиН 2.2.4.3359-16 параметры шума составляют: для лаборатории ПДУ составляет 75 Дб;

для вентиляции ПДУ составляет 70 Дб [65].

По уровню шума, локальной и общей вибрации инфра и ультра звука данная лаборатория с вышеперечисленным оборудованием относится к допустимому классу, ПДУ <25 дБА, что соответствует требованиям безопасного нахождения в лаборатории установленного в этом стандарте. Для снижения шума в лабораториях используется шумобезопасная техника, звукоизоляция, звукопоглощение, рациональная планировка помещения и т.д.

### *Электробезопасность*

Все современные лаборатории оснащены электрооборудованием. При нарушении правил эксплуатации или неисправности электрооборудования возникает опасность воздействия электрического тока на человека.

Основные опасности, обусловленные электрическим током:

1. Опасность напряжения прикосновения – при прикосновении человека к незащищенным токоведущим частям электроустановок, находящихся под напряжением.

2. Опасность напряжения перехода – при прикосновении человека к нетоковедущим металлическим частям электроустановок, находящихся под напряжением.

3. Опасность токов короткого замыкания.

Необходимыми мерами защиты, позволяющие обеспечить безопасность производства, являются исправное состояние заземления технологического, вентиляционного, электрического оборудования и трубопроводов, а также подготовленность персонала.

К работе в электроустановках допускаются лица, которые прошли инструктаж и обучение безопасным методам труда, проверку знаний правил безопасности и инструкций в соответствии с занимаемой должностью применительно к выполняемой работе с присвоением соответствующей квалификационной группы по технике безопасности.

## **5.2.2 Обоснование мероприятий по снижению уровней воздействия опасных и вредных факторов на исследователя**

### *Микроклимат*

Для поддержания необходимых санитарных норм [63], рабочее место должно быть оснащено исправной системой кондиционирования, вентиляции, отопления, а для проведения непосредственного опыта — вытяжкой.

Работы, должна проводиться в ламинарном шкафу во избежание загрязнения воздушной среды растворителями, которые могут вызвать заболевания человека. При работе с порошками и растворителями необходимо использовать средства индивидуальной защиты (перчатки, респираторы, защитные очки), спецодежду (халат, фартук). Прием пищи и курение в лаборатории запрещены

### *Превышение уровней шума*

Для снижения шума применяют различные методы коллективной защиты: уменьшение уровня шума в источнике его возникновения; рациональное размещение оборудования; борьба с шумом на путях его распространения, в том числе изменение направленности излучения шума, использование средств звукоизоляции, звукопоглощение и установка глушителей шума, в том числе акустическая обработка поверхностей помещения [65].

### *Недостаток освещения*

Для оптимизации условий труда имеет большое значение освещение рабочих мест. Задачи организации освещённости рабочих мест следующие: обеспечение различаемости рассматриваемых предметов, уменьшение напряжения и утомляемости органов зрения. Производственное освещение должно быть равномерным и устойчивым, иметь правильное направление светового потока, исключать слепящее действие света и образование резких теней.

Рабочее место должно в обязательном порядке иметь источник естественного освещения с возможностью регулирования: занавески, жалюзи и т.д.

Для обеспечения нормируемых значений освещенности в помещении следует проводить чистку окон и осветительных приборов не реже двух раз в год и проводить своевременную замену перегоревших ламп.

Для искусственного освещения помещения следует использовать главным образом люминесцентные лампы. Наиболее приемлемыми являются люминесцентные лампы белого и тепло – белого света.

### *Правила электробезопасности в лаборатории*

Все электрооборудование с напряжением свыше 36 В, а также оборудование и механизмы, которые могут оказаться под напряжением, должны быть надежно заземлены.

Необходимыми мерами защиты, позволяющие обеспечить безопасность производства, являются исправное состояние заземления технологического, вентиляционного, электрического оборудования и трубопроводов, а также подготовленность персонала.

К работе в электроустановках допускаются лица, которые прошли инструктаж и обучение безопасным методам труда, проверку знаний правил безопасности и инструкций в соответствии с занимаемой должностью применительно к выполняемой работе с присвоением соответствующей квалификационной группы по технике безопасности.

В целях предотвращения электротравматизма запрещается: работать на неисправных электрических приборах и установках; перегружать электросеть; переносить и оставлять без надзора включенные электроприборы; работать вблизи открытых частей электроустановок, прикасаться к ним; загромождать подходы к электрическим устройствам.

О всех обнаруженных дефектах в изоляции проводов, неисправности рубильников, штепсельных вилок, розеток, а также заземления и ограждений

следует немедленно сообщить электрику. В случае перерыва в подаче электроэнергии электроприборы должны быть немедленно выключены.

Категорически запрещается прикасаться к корпусу поврежденного прибора или токоведущим частям с нарушенной изоляцией и одновременно к заземленному оборудованию (другой прибор с исправным заземлением, водопроводные трубы, отопительные батареи), либо прикасаться к поврежденному прибору, стоя на влажном полу.

При поражении электрическим током необходимо как можно быстрее освободить пострадавшего от действия электрического тока, отключив электроприбор, которого касается пострадавший. Отключение производится с помощью отключателя или рубильника. При невозможности быстрого отключения электроприбора необходимо освободить пострадавшего от токоведущих частей деревянным или другим не проводящим ток предметом источник поражения.

Во всех случаях поражения электрическим током необходимо вызвать врача.

### *Правила пожарной безопасности в лаборатории*

Распоряжением по лаборатории из числа сотрудников назначается группа (3-5 человек), которая организует все противопожарные мероприятия, получив инструктаж местной пожарной команды.

Все сотрудники лаборатории должны быть обучены правилам обращения с огне- и взрывоопасными веществами, газовыми приборами, а также должны уметь обращаться с противогазом, огнетушителем и другими средствами пожаротушения, имеющимися в лаборатории.

В помещениях лаборатории и в непосредственной близости от них (в коридорах, под лестницами) запрещается хранить горючие материалы и устанавливать предметы, загромождающие проходы и доступ к средствам пожаротушения.

Курить разрешается только в отведенном и оборудованном для этой цели месте. Курить в помещениях лаборатории строго запрещается!

Без разрешения начальника лаборатории и лица, ответственного за противопожарные мероприятия, запрещается установка лабораторных и нагревательных приборов, пуск их в эксплуатацию, переделка электропроводки. Все нагревательные приборы должны быть установлены на термоизолирующих подставках. Запрещается эксплуатация неисправных лабораторных и нагревательных приборов. После окончания работы необходимо отключить электроэнергию, газ и воду во всех помещениях.

Каждый сотрудник лаборатории, заметивший пожар, задымление или другие признаки пожара, обязан: немедленно вызвать пожарную часть по телефону; принять меры по ограничению распространения огня и ликвидации пожара; поставить в известность начальника лаборатории, который в свою очередь должен известить сотрудников, принять меры к их эвакуации и ликвидации пожара.

### **5.2.3 Экологическая безопасность**

Основную массу отходов составляют следующие вещества: хлороформ.

#### *Воздействия на атмосферу*

**Хлороформ.** Токсичен при вдыхании.

Предельно допустимая концентрация (ПДК) паров хлороформа в воздухе рабочей зоны составляет 60 мг/м<sup>3</sup> (ГОСТ 20015-88). Хлороформ очень летуч, поэтому для достижения больших концентраций достаточно разлива небольшой площади. Пары хлороформа ведут при их вдыхании к разнообразным рефлексам, нарушающим дыхательные движения, сердечную деятельность и другие функции. Высокая токсичность вещества может вызывать нарушения сердечного ритма, дистрофические изменения в миокарде, цирроз и атрофию печени.

Под вытяжным шкафом следует понимать весь комплекс вспомогательного оборудования, необходимого для безопасной работы. Сюда входят разводка водяных и газовых линий и электропитания

электроэнергией всех потребителей. Кроме того, вытяжной шкаф должен быть оборудован средствами пожаротушения (углекислотными и, если возможно, водяными). Вытяжной шкаф является локальным видом вентиляции. Его используют в случаях, когда вредные или опасные вещества выделяются в воздухе точечно.

Если локальная вентиляция не справляется, то подключают общий вид вентиляции, который способствует уменьшению опасных веществ по всему помещению. В качестве основных аппаратов используют электрофильтры и циклоны.

Работа системы вентиляции удовлетворяет число предельно допустимых концентраций содержания вредных веществ в воздухе рабочей зоны, определенных в ГОСТе 12.1.005-88.

#### *Защита гидросферы*

Жидкие отходы собираются в специальные сливы, которые затем собираются с помощью вакуумного насоса в цистерну, дальше все это содержимое везется на полигон или сливной пункт, где происходит утилизация жидких отходов, включая используемые порошки, используемый для производства спрея трансдермального.

#### *Защита литосферы*

Утилизация использованных растворителей производится в основном методом термического уничтожения.

### **5.4 Организационные мероприятия обеспечения безопасности**

Рабочее место технолога возле хроматографа и вытяжного шкафа должно предусматривать свободный доступ к любой их части для контроля над процессом и ремонта. Также установка не должна загрождать пути эвакуации в случае ЧС и закрывать собой предупредительные знаки и/или сигналы.

Органы управления должны быть выделены по отношению к общему фону, а рычаг аварийного отключения электроэнергии должен быть легко достигаем при работе у любой части установки.

В ходе дня у технологов производственных машин должны иметь место периодические перерывы в работе для снижения утомляемости. Работа с хромотографическим оборудованием и работой под тягой провоцирует риск получения химического отравления токсическими веществами. Периодичность и продолжительность таких перерывов утверждается руководством предприятия совместно с органами здравоохранения.

Рабочее место технолога также должно снабжаться воздушной вытяжкой с подачей свежего и чистого воздуха. При этом следует контролировать скорость подачи воздуха во избежание сквозняков и резких перепадов температуры, иначе велик риск простудных заболеваний.

### **5.5 Безопасность в чрезвычайных ситуациях**

К наиболее вероятным чрезвычайным ситуациям в условиях химической лаборатории можно отнести пожар, реже взрыв. Несмотря на то, что помещение лаборатории относится к категории пониженной пожароопасности, вероятность возникновения ЧС все же не может быть полностью исключена.

Одним из важнейших факторов в безопасности жизнедеятельности людей является подготовленность к предполагаемым чрезвычайным ситуациям. Соблюдая базовые правила работы с электрическим оборудованием, а также меры индивидуальной защиты можно избежать большинства негативных последствий ЧС.

К организационным мерам по предотвращению ЧС, имеющимся в лаборатории, можно отнести мероприятия режимного характера, такие как обучение и разработка планов эвакуации людей в случае пожара. К техническим мерам – современные автоматические средства сигнализации, первичные средства пожаротушения. План действий в результате возникшей ЧС и меры по её ликвидации должны включать:

- прекращение работы производственного оборудования;
- немедленный вызов пожарной части, газоспасательной и медицинской службы;



- принятие мер к локализации и ликвидации аварии с применением защитных средств и безопасных инструментов;
- оказание первой помощи пострадавшим при ЧС;
- усиление профилактического надзора в аварийных и смежных помещениях.

- Для тушения пожаров, в случае их возникновения, в лаборатории имеются следующие средства:

- огнетушитель ОХП-10, предназначенный для тушения пожаров твердых горючих материалов, легковоспламеняющихся и горючих жидкостей;

- огнетушитель ОВП-10, предназначенный для тушения различных веществ и материалов, за исключением щелочных металлов и веществ, горение которых происходит без доступа воздуха, а также электроустановок, находящихся под напряжением [67].

В случае возгорания следует снять огнетушитель, поднести к очагу загорания на расстоянии не менее 1 метра, прочистить спрыск иглой или гвоздем, повернуть рычаг до отказа до 180°, перевернуть огнетушитель вверх дном и направить струю на огонь. Действие огнетушителя 60 секунд, длина струи пены 6-8 метров. Выход пены из огнетушителя 50 литров.

## Заключение

Развитие отечественной фармацевтической промышленности может привести к улучшению здравоохранения населения. Разработка новой лекарственной формы ЛП позволит расширить методы терапии, что может привести к положительному ответу на лечение у больных.

Разработка ЛП трансдермального спрея Диклофенак позволит обеспечить доставку ЛС на протяжении суток при разовом применении ЛП. Данный факт способствует к более комфортной и легкой способу терапии.

По результатам проведенного исследования:

- Выбран оптимальный состав вспомогательных веществ для лекарственной формы трансдермального спрея;
- Внедренное в состав трансдермального спрея ЛС Диклофенак натрия обеспечивает обеспечивает трансдермальную доставку действующего методом *in vitro*;
- Проведен экономический расчет бюджета исследования.

## Список литературы:

1. Аналитический отчет Фармацевтический рынок России Март 2020 [электронный ресурс] [https://dsm.ru/docs/analytics/march\\_2020\\_pharmacy\\_analysis.pdf](https://dsm.ru/docs/analytics/march_2020_pharmacy_analysis.pdf)
2. Послание Президента Российской Федерации Федеральному собранию от 22.12.2011 г. - Российская газета от 23.12.2011 г., №290.
3. Приказ Минпромторга РФ от 23.10.2009 N 965 "Об утверждении Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года"
4. Регистр лекарственных средств России [Электронная версия]. – Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&lf=%d1%81%d0%bf%d1%80%d0%b5%d0%b9+%d1%82%d1%80%d0%b0%d0%bd%d1%81%d0%b4%d0%b5%d1%80%d0%bc%d0%b0%d0%bb%d1%8c%d0%bd%d1%8b%d0%b9&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1&regtype=1&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>
5. Ibrahim SA. Spray-on transdermal drug delivery systems. Expert Opinion on Drug Delivery. – 2015- 195 - 205.
6. Mandal UK, Chatterjee B and Pauzi FHB. A Review on Transdermal Spray: Formulation Aspect. M J Phar. – 2016- № 2(1): 006.
7. Диклофенак. Регистр лекарственных средств России [Электронная версия]. – Режим доступа: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=6417e3de-87e1-4175-b564-bd23b52b3130&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6417e3de-87e1-4175-b564-bd23b52b3130&t=)
8. Thomas BJ and Finnin BC. (2004). The transdermal revolution. Drug Discovery Today. 9(16), 697-703.
9. Walter JR and Xu S. Therapeutic transdermal drug innovation from 2000 to 2014: current status and outlook. Drug Discovery Today. - 2011- C.1293-1299.
10. Naik A, Kalia YN and Guy RH.. Transdermal drug delivery: overcoming the skin's barrier function. Pharmaceutical Science & Technology Today. – 2000 - Т.9, - С. 318-326.
11. Bouwstra JA and Ponc M. The skin barrier in healthy and diseased state. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes. – 2006 - № 1758(12), - 2080-2095.
12. Hadgraft J and Lane ME. (2011). Skin: the ultimate interface, Physical Chemistry Chemical Physics. 13(12), 5215-5222.
13. Lu W, Luo H, Zhu Z, Wu Y, et al. (2014). Preparation and the biopharmaceutical evaluation for the metered dose transdermal spray of dexketoprofen. Journal of Drug Delivery.

14. Аэрозоли и спреи (ОФС.1.4.1.0002.15 ) // XIV Государственная Фармакопея Российской Федерации. Часть 1. – Москва, 2018. – С. 1835–1844
15. Ibrahim SA. (2015). Spray-on transdermal drug delivery systems. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 12(2), 195-205.
16. Bakshi A, Bajaj A, Malhotra G, Madan M, et al. (2008). A novel metered dose transdermal spray formulation for oxybutynin. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 70(6), 733- 739.
17. Ammar HO, Ghorab M, Mahmoud AA, et al. Rapid pain relief using transdermal film forming polymeric solution of ketorolac. *Pharm Dev Technol*, 2011; 18(5):1005–1016.
18. Е.Г. Кузнецова. Трансдермальный перенос лекарственных веществ и способы его усиления// Вестник трансплантологии и искусственных органов
19. Subedi RK, Oh SY, Chun MK, Choi HK. Recent advances in transdermal drug delivery. *Arch Pharm Res*. 2010; 33 (3): 339–351. doi: 10.1007/s12272-010-0301-7.
20. Sugino M, Todo H, Sugibayashi K. Skin permeation and transdermal delivery systems of drugs: history to overcome barrier function in the stratum corneum. *Yakugaku Zasshi*. 2009; 129 (12): 1453–1458.
21. Karki S, Kim H, Na SJ, et al. Thin films as an emerging platform for drug delivery, *Asian J Pharm Sci*. 2016;11(5):559–574
22. Chandak AR, Verma PRP, Development and evaluation of HPMC based matrices for transdermal patches of tramadol. *Cli Res Regul Aff*, 2008; 25(1):13–30
23. Vijaya R, Pratheeba C, Anuzvi A, et al. Study of the hydroxy propyl methyl cellulose (hpmc) combinations in the development of transdermal film for amitriptyline HCl and their invitro characterization. *Int J Pharm Chem Biol Sci*, 2015, 5(3), 548-556
24. Patel DP, Setty CM, Mistry GN, et al. Development and evaluation of ethyl cellulose-based transdermal films of furosemide for improved in vitro skin permeation. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2009; 10(2):437–442
25. Klucel™ hydroxypropylcellulose physical and chemical properties. [www.ashland.com](http://www.ashland.com)
26. Bühler V. Polyvinylpyrrolidone excipients for pharmaceuticals povidone, crospovidone, and copovidone. Berlin: Springer-Verlag Berlin and Heidelberg GmbH & Co. K; 2004.
27. Kwon JS, Kim DY, Seo HW, et al. Preparation of erythromycin-loaded poly(vinylalcohol) film and investigation of its feasibility as a transdermal delivery carrier. *Tissue Eng Regen Med*, 2014; 11(3):211–216.
28. Microencapsulation, Process and Applications. Ed. J. E. Vandegaer, N. Y., London: Plenum Press, 1974, p. 180.

29. Williams AC, Walters KA. Chemical Penetration Enhancement: Possibilities and Problems. In: Walters KA, Roberts MS, editors. Dermatologic, cosmeceutic, and cosmetic development: Therapeutic and novel approaches, New York: Informa Healthcare, 2007; ISBN: 9780849375897 p. 502.
30. Аэрозоли и спреи (ОФС.1.4.1.0002.15 ) // XIV Государственная Фармакопея Российской Федерации. Часть 1. – Москва, 2018. – С. 1835–1844
31. Lenzetto aer.naskóre,roztwór 1,53mg/daw [Электронная версия]. – Режим доступа: <http://www.podgryfem.ru/product/2224/lenzetto-aernask%C3%B3r%C4%99roztw%C3%B3r-153mgdaw>
32. Волова Т. Г. Материалы для медицины, клеточной и тканевой инженерии [Электронный ресурс]: электрон. учеб. пособие / Т. Г. Волова, Е. И. Шишацкая, П. В. Миронов. – Электрон. дан. (6 Мб). – Красноярск: ИПК СФУ, 2009.-262 с.
33. Афонин А. Акриловые полимеры для многофункционального покрытия твердых лекформ. Фармакологические технологии и упаковка Лекарства по GMP. М: Медицинский бизнес, 2009. С. 30–35.
34. Степанова Э.Ф. Микрокапсулы: перспективы использования в современной фармацевтической практике / Э.Ф. Степанова, М.Е. Ким, К.Б. Мурзагулова, С.Б. Евсеева // Фундаментальные исследования. Пятигорск, 2014. № 3–4. С. 766–769.
35. Леонова М.В. Современные лекарственные формы и системы доставки лекарственных средств/ Леонова М.В. Белоусов Ю.Б. // Клиническая фармакология и терапия/ 2009.-N 2.-С.62-69
36. Beck, L.R., Pope, V.Z., Tice, T.R., Gilley, R.M., 1985. Longacting injectable microsphere formulation for the parenteral administration of levonorgesterol. Adv. Contracept. 1, 119–129.
37. Tomaro-Duchesneau, C., Saha, S., Malhotra, M., Kahouli, I., & Prakash, S. (2013). Microencapsulation for the Therapeutic Delivery of Drugs, Live Mammalian and Bacterial Cells, and Other Biopharmaceutics: Current Status and Future Directions. Journal of Pharmaceutics, 2013, 1–19.
38. ОСТ 91500.05.001-00. Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения. – М.: МЗ РФ, 2000. – 38 с
39. Чуешов В.И., Чернов Н.Е. Промышленная технология лекарств: в 2 т. – Харьков: Основа, 1999. – Т. 2. – 704 с.
40. Fritzen-Freire C. B., Prudencio E. S., Amboni R. D. M. C., Pinto S. S., Negrao-Murakami A. N., Murakami F. S. Microencapsulation of bifidobacteria by spray drying in the presence of prebiotics. Food Research International. 2012;45(1):306–312

41. Muhaimin, M., & Bodmeier, R. Study of microparticle preparation by the solvent evaporation method using focused beam reflectance measurement (FBRM). 2013 С. 21: 196.
42. Мядлец О. Д., Адаскевич В. П. Морфофункциональная дерматология. М.: Медлит, 2006. 752 с.
43. Быковская Е.Е., Кролевец А.А. Способ получения микрокапсул лекарственных препаратов группы цефалоспоринов // Патент РФ № 2012109496/15
44. Comunian, T. A., & Favaro-Trindade, C. S. (2016). Microencapsulation using biopolymers as an alternative to produce food enhanced with phytosterols and omega-3 fatty acids: A review. *Food Hydrocolloids*, 61, 442–457.
45. M. Iwata et al. : *International Journal of Pharmaceutics* 160 (1998) 145–156
46. Yu, W. P., Wong, J. P., & Chang, T. M. S. (1998). Preparation of polylactic acid microcapsules containing Ciprofloxacin. *Journal of Microencapsulation*, 15(4), 515–523.
47. Jalil, R., & Nixon, J. R. (1990). Biodegradable poly(lactic acid) and poly(lactide-co-glycolide) microcapsules: problems associated with preparative techniques and release properties. *Journal of Microencapsulation*, 7(3), 297–325.
48. Диклофенак. Регистр лекарственных средств России.  
[https://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_58.htm](https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_58.htm)
49. Handbook of Pharmaceutical Excipients (ed. by: Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, Marian E. Quinn) UK, USA. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. Electronic version. 2009.
50. Спирт этиловый 95 %, 96 % (ФС.2.1.0036.15) // XIV Государственная Фармакопея Российской Федерации. Часть 3. – Москва, 2018. – С. 4804– 4810
51. Brunner, M., Dehghanyar, P., Seigfried, B., Martin, W., Menke, G., & Muller, M. (2005). Favourable dermal penetration of diclofenac after administration to the skin using a novel spray gel formulation. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 60(5), 573–577.
52. Kaur Sukhbir .Development of modified transdermal spray formulation of psoralen extract *Der Pharmacia Lettre*, 2013, 5 (2):85-94 .
53. Haltner-Ukomadu, E., Sacha, M., Richter, A., & Hussein, K. (2019). Hydrogel increases diclofenac skin permeation and absorption. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*.
54. Диклофенак натрия (ФС.2.1.0094.18) // XIV Государственная Фармакопея Российской Федерации. Часть 3. – Москва, 2018. – С. 3775–3778
55. СП 2.2.1.1312–03 «Гигиенические требования к проектированию вновь строящихся и реконструируемых промышленных предприятий»

56. ГОСТ 12.0.003-74 ССБТ. Опасные и вредные производственные факторы. Классификация.-М.: Издательство стандартов, 2004. - 4 с.
57. ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности».
58. ГОСТ 12.1.005-88. Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны.- М.: Стандартиформ, 2005. - 10 с.
59. EMEA Committee for veterinary medicinal products, DICLOFENAC, summary report EMEA/CVMP/67421/2009.
60. Toho Igakkai Zasshi. Journal of Medical Society of Toho University. Vol. 28, Pg. 99, 1981
61. ГН 2.2.5.1313 – 03. Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны. Гигиенические нормативы. М.: Минздрав России, 1998
62. Технический регламент таможенного союза ТР ТС 019/2011 о безопасности средств индивидуальной защиты.
63. СанПиН 2.2.4.548-96 «Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений».
64. СНиП 23-05-95 естественное и искусственное освещение
65. ГОСТ 12.1.003-8. Шум. Общие требования безопасности. - М.: Издательство стандартов, 2004. - 13 с.
66. ГОСТ 12.1.019-79 ССБТ. Электробезопасность. Общие требования и номенклатура видов защиты.- М.: Стандартиформ, 2000. - 7 с.
67. ГОСТ 12.2.003–91 «ССБТ. Оборудование производственное. Общие требования безопасности»

## 68. Приложение I

Таблица 34 – Таблица результатов разрабатываемых составов пленкообразующей жидкой фазы и их испытаний

№	Состав на момент отработки	Результаты	
		Показатель	Результат
1	ГПМЦ 6 10 г; воды до 100 мл	рН	7,2
		Прозрачность	мутное
		Распыление	-
		Площадь покрытая, см <sup>2</sup>	-
		Хрупкость	Пленка не образуется
		Время образования пленки, с	
2	ГПМЦ 6 10 г; спирт до 100 мл	рН	6,7
		Прозрачность	мутное
		Распыление	-
		Площадь покрытая, см <sup>2</sup>	-
		Хрупкость	Пленка не образуется
		Время образования пленки, с	
3	ГПМЦ 6 5 г; воды до 100 мл	рН	7,3
		Прозрачность	мутное
		Распыление	-
		Площадь покрытая, см <sup>2</sup>	-
		Хрупкость	Пленка не образуется
		Время образования пленки, с	-
4	ГПМЦ 6 5 г; спирт до 100 мл	рН	6,7
		Прозрачность	мутное
		Распыление	-, растекается
		Площадь покрытая, см <sup>2</sup>	-
		Хрупкость	Хрупкая, неустойчивая
		Время образования пленки, с	70
5	ГПМЦ 5 10 г; воды до 100 мл	рН	7,6
		Прозрачность	мутное
		Распыление	-
		Площадь покрытая, см <sup>2</sup>	-
		Хрупкость	Пленка не образуется
		Время образования пленки, с	-
6	ГПМЦ 5 10 г; спирта до 100 мл	рН	7,6
		Прозрачность	мутное
		Распыление	Отсутствует
		Площадь покрытая, см <sup>2</sup>	-
		Хрупкость	Хрупкая, неустойчивая
		Время образования пленки, с	60



Продолжение таблицы 6

№	Состав на момент отработки	Результаты	
		Показатель	Результат
7	ГПМЦ 50 5 г; воды до 100 мл	рН	7,6
		Прозрачность	мутное
		Распыление	-
		Площадь покрытая, см <sup>2</sup>	-
		Хрупкость	Пленка не образуется
		Время образования пленки, с	-
8	ГПМЦ 50 5 г; спирт до 100 мл	рН	7,6
		Прозрачность	Прозрачная
		Распыление	-
		Площадь покрытая, см <sup>2</sup>	-
		Хрупкость	Хрупкая, нестойчивая к мех. воздействию
		Время образования пленки, с	80
9	ПВС 6 10 г; спирт до 100 мл	рН	7,6
		Прозрачность	мутное
		Распыление	+
		Площадь покрытая, см <sup>2</sup>	72
		Хрупкость	Хрупкая, нестойчивая к мех. воздействию
		Время образования пленки, с	50
10	ПВС 6 10 г; воды до 100 мл	рН	7,4
		Прозрачность	Прозрачная
		Распыление	-, растекается
		Площадь покрытая, см <sup>2</sup>	-
		Хрупкость	Хрупкая, нестойчивая к мех. воздействию
		Время образования пленки, с	70
11	ПВС 6 5 г; спирт до 100 мл	рН	6,8
		Прозрачность	прозрачный
		Распыление	-
		Площадь покрытая, см <sup>2</sup>	-
		Хрупкость	Хрупкая, нестойчивая к мех. воздействию
		Время образования пленки, с	70
12	ПВС 6 5 г; воды до 100 мл	рН	7,4
		Прозрачность	прозрачный
		Распыление	-
		Площадь покрытая, см <sup>2</sup>	-
		Хрупкость	-
		Время образования пленки, с	-

Продолжение таблицы 6

№	Состав на момент отработки	Результаты	
		Показатель	Результат
13	ГПМЦ 6 1 г; глицерин 3 мл; воды 10 мл	рН	7,6
		Прозрачность	прозрачный
		Распыление	-
		Площадь покрытая, см <sup>2</sup>	-
		Хрупкость	хрупкая
		Время образования пленки, с	30
14	ПВС 6 (10 %) 10 мл; глицерин 300 мкл; воды 10 мл; 95 % спирт 28 мл	рН	7,4
		Прозрачность	Мутно, с образованием осадка
		Распыление	+
		Площадь покрытая, см <sup>2</sup>	-
		Хрупкость	-
		Время образования пленки, с	-
15	ГПМЦ 6 (10 %) 10 мл; глицерин 300 мкл; воды 10 мл; 95 % спирт 28 мл	рН	7,1
		Прозрачность	мутное
		Распыление	Отсутствует
		Площадь покрытая, см <sup>2</sup>	95
		Хрупкость	Неустойчивая к механич. воздействию
		Время образования пленки, с	50
16	ГПМЦ 6 (10 %) 10 мл; глицерин 3 мкл; воды 10 мл; 95 % спирт 28 мл; симетикон 2 капли	рН	7,6
		Прозрачность	мутное
		Распыление	Отсутствует
		Площадь покрытая, см <sup>2</sup>	Отсутствует
		Хрупкость	не
		Время образования пленки, с	
17	ПВС 6 (10 %) 10 мл; глицерин 3 мкл; воды 10 мл; 95 % спирт 28 мл; симетикон 2 капли	рН	7,1
		Прозрачность	прозрачная
		Распыление	+
		Площадь покрытая, см <sup>2</sup>	92
		Хрупкость	Неустойчивая к механич. воздействию
		Время образования пленки, с	40 с
18	ГПМЦ 6 (10 %) 10 мл; воды 10 мл; 95 % спирт 28 мл; симетикон 2 капли	рН	7,0
		Прозрачность	прозрачная
		Распыление	+
		Площадь покрытая, см <sup>2</sup>	95
		Хрупкость	Неустойчивая к механич. воздействию
		Время образования пленки, с	40 с

Продолжение таблицы 6

№	Состав на момент отработки	Результаты	
		Показатель	Результат
19	ГПМЦ 5 (10 %) 10 мл; воды 10 мл; 95 % спирт 28 мл; симетикон 2 капли	рН	7,2
		Прозрачность	прозрачная
		Распыление	+
		Площадь покрытая, см <sup>2</sup>	92
		Хрупкость	Неустойчивая к механич. воздействию
		Время образования пленки, с	50
20	ПВС 6 (10 %) 10 мл; воды 10 мл; 95 % спирт 28 мл; симетикон 2 капли	рН	7,2
		Прозрачность	Мутное, образуется пена
		Распыление	+
		Площадь покрытая, см <sup>2</sup>	50
		Хрупкость	Неустойчивая к механич. воздействию
		Время образования пленки, с	40
21	ПВС 6 (10 %) 10 мл; ПЛА 300 мкл; воды 10 мл; 95 % спирт 28 мл	рН	7,4
		Прозрачность	Мутно, с образованием осадка
		Распыление	+
		Площадь покрытая, см <sup>2</sup>	-
		Хрупкость	-
		Время образования пленки, с	-
22	ГПМЦ 6 (10 %) 10 мл; ПЛА 300 мкл; воды 10 мл; 95 % спирт 28 мл	рН	7,6
		Прозрачность	прозрачная
		Распыление	+
		Площадь покрытая, см <sup>2</sup>	95
		Хрупкость	Устойчивая к механич. воздействию
		Время образования пленки, с	25 с
23	ГПМЦ 5 (10 %) 10 мл; ПЛА 300 мкл; воды 10 мл; 95 % спирт 28 мл	рН	7,0
		Прозрачность	прозрачная
		Распыление	+
		Площадь покрытая, см <sup>2</sup>	95
		Хрупкость	Устойчивая к механич. воздействию
		Время образования пленки, с	35 с

# Literature review on transdermal drug delivery

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
9ДМ81	Гранова Надежда Павловна		

Руководитель ВКР:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор	Трусова М.Е.	д.х.н.		

Консультант-лингвист отделения иностранных языков ШБИП

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Степура С.Н.	к.ф.н.		

## Literature review

Transdermal drug delivery is one of the alternative methods of drug administration, preferred by an oral and injectable way [6]. This has some advantages, such as preventing the first pass metabolism associated with an oral administration, ensuring a stable plasma concentration of the drug, preventing potential side effects from the gastrointestinal tract and reducing the medical waste of hypodermic needles in low resource settings [8, 9]. The skin provides a large surface area suitable for absorption and a non-invasive procedure for a transdermal drug system, such as a patch, which allows continuous intervention with the applied drug [10]. The amount of drug delivered through the skin and the therapeutic effect obtained depends on the ability of the drug to penetrate the skin.

The effectiveness of transdermal therapy depends on the physicochemical properties of drugs and patient compliance with the treatment regimen, as well as the ability of the system to adhere to the skin during therapy to facilitate the penetration of drugs through the skin barrier.

However, the stratum corneum usually inhibits transdermal absorption of protein preparations due to their large size and hydrophilic nature [11]. The extracellular space between the corneocytes is filled with lipids provides the necessary pathway for percutaneous absorption. The skin barrier can be weakened, as a rule, using chemical penetration enhancers that interact with skin lipids and chemically or physically change the structure of the skin [11].

Film forming solutions and sprays use are developmental drug delivery systems. This system is intended for topical application to the skin, which adheres to the body, forming a thin transparent film, and ensures the delivery of API into the tissues of the body, as well as local action or transdermal penetration of drugs for systemic action [5, 10].

Dosage form transdermal spray is one of the convenient ways to ensure the delivery of active substances in comparison with gels, emulsions, plasters and subcutaneous implants. The advantages of this dosage form over others are presented in the table 35.

Table 35 [5, 6]

Form Properties	Gel	Emulsion	Patches	Subcutaneous implants	Transdermal spray
Uniformity of drug distribution	+	-	-	-	+
The convenience of use	+	+	+	-	+
Resistance to environmental factors	-		-	+	+

One of the main advantages of the transdermal spray over other transdermal formats is its ease of use, since when carrying the drug there is no need to distribute it with your hands, and then rinse them further.

### **Dosage form transdermal spray**

Sprays are aerosols that do not contain a propellant, the contents of which are released due to air pressure generated by a pump-type mechanical atomizer or by compressing a polymer package. Compared to aerosols, sprays are more coarsely dispersed system [14].

A dosage dose transdermal spray delivers drugs to the skin surface and enters the bloodstream on an ongoing basis [15, 16]. This dosage form works similarly to a transdermal patch or gel for topical application. The drug is delivered by the device using a polyvizer by pressing, being released to the skin. The solution dries quickly on the skin, forming an invisible film with a drug dissolved in it [15]. As with the patch, the drug is then absorbed over a given period of time.

A film-forming preparation can be applied to the area, regardless of shape and area, and can stay for a long time in comparison with conventional soft dosage form. After drying, a non-sticky, flexible and easily peeling film is formed. There is excellent adhesion of the formed film to the skin, therefore, erases the resistance. Consequently, the risk of transferring active substances to other people or clothing is reduced.

The goal of administering drugs through the skin is topical treatment of skin diseases or transdermal absorption of drugs in the systemic circulation. Local transport of substances offers a large and diverse surface in addition to ease the usage

through sedosage form-administration and provides an alternative to oral drug delivery, as well as subcutaneous injection [4].

The mechanism of transdermal drug delivery is shown in Fig. 11

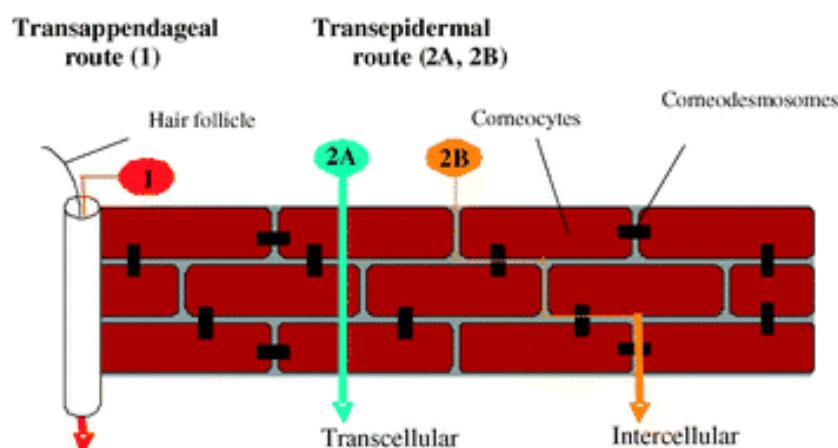


Figure 11: Pathway for transporting drugs through the stratum corneum [12].

### **The main components of the transdermal spray**

Transdermal sprays consist of four main components:

- drug (active component);
- polymers;
- solvents;
- plasticizers [11, 13].

Excipients in the solvent system prevent sedimentation of drugs in solution. When applying the transdermal specimen to the surface, the solvent evaporates, leaving the matrix in the form of a film, consisting of: polymers, plasticizers and drugs.

The polymer composition is chosen to obtain optimal properties, such as drying speed, stability of the obtained film, inertness of the dosage form [15, 16].

The preparation of the composition involves adding the polymer to the carrier and mixing the solution for a predetermined time to ensure complete dissolution of the polymer. After obtaining a clear polymer solution, other optional fillers are added, such as a crosslinking agent or plasticizer. After adding all the auxiliary substances, the solution is stirred for a given time [17]. For the physical stability of

drugs, polymers are chosen so that they act as antinucleating agents and crystallization inhibitors that prevent crystallization of drugs even after evaporation of the solvent, for example, polyvinylpyrrolidone, polyethylene glycol, HPMC.

### Active component

For transdermal application of film forming systems, the drugs need to have suitable properties which are independent of the dosage form. Generally the drugs which are applicable to these systems are highly potent which permeate the skin rapidly, whose cause no skin irritation and which are relatively stable to the enzymes present in the epidermis [18-20]. The molecular weight of drugs is an important factor in the penetration of drugs, small molecules are much easier to penetrate through the skin than large ones.

The ideal properties of a preparation suitable for a transdermal drug delivery system are shown in Table 36.

Table 36 Optimal properties of drugs for transdermal delivery [3, 4]

Properties	Parameter Properties
Dose	<10 mg / day
Half life	10 hours or less
Molecular weight	<500 daltons
Partition coefficient Log P (octanol-water)	1 to 3
Skin reaction	Not irritating or sensitizing
oral bioavailability	Low

A drug molecule must have certain physicochemical properties:

- good permeability through the skin (the presence of hydrophilic or hydrophobic properties, or amphiphilic, which is more preferred);
- the molecule must be soluble in a hydrophilic or hydrophobic solvent;
- the molecule must be neutral, since the charge may interfere with its transdermal transfer;



- lack of irritating effect on the skin;
- the possibility of use in low doses;
- the possibility of use for replacement therapy, prophylactic or prolonged therapeutic use.

## Polymers

Polymers are the foundation of the film coating and variety of the polymers are available for the preparation of these systems. In order to achieve the desired film properties, these polymers can be used alone or in combination with other film forming polymers [21]. The polymers should form a transparent flexible film at a temperature equal to the temperature of the skin. The list of polymers and their properties used to obtain a transdermal spray are presented in table 37.

Table 37

Polymers	Properties
Hydroxypropylmeth ylcellulose (HPMC) [22]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Forms a light, non-greasy, uniform film with a good texture.</li> <li>• Inert with other components.</li> <li>• A surface-active agent, therefore, adsorbs water; light dispersion; comfort when applied to the skin, felt in an occlusive state [23]</li> </ul>
Ethyl Cellulose (EU)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non-toxic, non-allergenic</li> <li>• Good film-forming properties, forms more rigid films. [24]</li> </ul>
Hydroxypropyl cellulose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non-ionic, pH insensitive polymer</li> <li>• Soluble in water [25]</li> </ul>
Polyvinylpyrrolidine (PVP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Good solubility in water and other solvents</li> <li>• Adhesive and binding properties</li> <li>• Acts as a bioavailability enhancer [26]</li> </ul>
PVA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• • Soluble in water</li> <li>• • Excellent film-forming and adhesive properties</li> <li>• • Non-toxic and biocompatible [27]</li> </ul>

## Solvents

Solvents are a major component in film formation. The solvent should not cause irritation and skin allergies. The solvent used in film-forming systems promotes drug dissolution and also affects drug penetration [29, 30]. Using different solvents, you can control the speed of film formation, as well as the delivery of the active substance. Solvents are listed in table 38 which are used in transdermal systems. As these solvents are widely used, their safety is established for long-term use.

Table 38

Category	Examples
Glycols	Propylene glycol, polyethylene glycol
Alcohols	Ethanol, Butanol, Isopropanol, Benzyl alcohol, Lanolin alcohols, Fatty alcohols
Other solvents	Ethyl acetate, oleic acid, isopropyl myristate

Based on published data, ethanol is used as a solvent because of the ability to dissolve a substance, its disinfecting ability, and also cost. Ethanol is used as a solvent in the Lenzetto® transdermal spray manufactured by GEDEON RICHTER, Plc. (Hungary) [31].

## Plasticizers

Plasticizers are used in film forming systems to give the film flexibility and increase tensile strength [32]. The plasticizer must be compatible with the used polymers and have a low permeability to the skin.

Plasticizers must satisfy the following requirements for film coatings:

- compatibility with film former;
- be resistant to migration from the surface of the film, since the migration of the plasticizer increases its curl, and, on the other hand, causes stickiness;
- contribute to the preservation of the film of good physical and mechanical properties at low temperatures;

- have no smell;
- not be toxic.

Commonly used plasticizers are glycerin, polyethylene glycol, sorbitol, dibutyl phthalate, propylene glycol, triethyl citrate, etc. [32-33].

### **1.3 Microcapsules**

Microcapsules are capsules consisting of a thin shell of a polymer or other material, spherical or irregular in shape, ranging in size from 1 to 2000 microns [38], containing solid or liquid active ingredients with or without the addition of auxiliary substances. The most widely used in medicine are microcapsules ranging in size from 100 to 500 microns. A special type of microcapsules is nanocapsules, particles of drugs with a size of 80-200 nm (colloidal particle size, micelles) obtained by polymerization and capable of releasing the drug upon parenteral administration [39]. The small size of the capsules provides a large surface area available for sites of adsorption and desorption, chemical reactions, light scattering, which is one of the positive and important features of microcapsules.

Microencapsulation is used in various industries: in medicine, food, agriculture, space medicine, etc. [34]. Microcapsules are an ideal and unique carrier system for drugs that allows controlled and targeted release. Microcapsules are capable of delivering active ingredients, for example, containing glycolic acid, alpha hydroxy acids, salicylic acid, a high alcohol content, or critical water-in-oil emulsions or silicone. They can be used to deliver active substances to the skin in a safe, targeted, effective and painless way, to protect fragrances or volatile compounds from evaporation, to protect compounds such as antioxidants from oxidation, to protect against degradation caused by heat, light and humidity or to control the rate of release [35, 36].

Microencapsulation allows long-term storage of unstable compounds, mixing immiscible substances, giving liquid substances the form of bulk products. In pharmacy, with the help of microencapsulation, vitamins, serums, enzymes, antibiotics, vaccines and other unstable drugs are stabilized, masking the unpleasant

taste of drugs. When using microencapsulated drugs, the release rate of the drugs in the right place is regulated [37].

### **Microcapsule preparation technology**

Microencapsulation is the process of encapsulating drugs in a shell of a polymer material. This technology allows to achieve small sizes of microspheres with many useful properties, which are called microcapsules [37].

There are three main methods for producing microcapsules:

- physical;
- chemical;
- physical and chemical.

The physical method consists in mechanically applying a coating to solid or liquid particles of a drug substance. Microcapsules with a solid core obtained by these methods are often called micro dragees.

Physico-chemical methods of obtaining can be divided into several groups:

- selection of a new phase;
- solidification under cooling in a liquid medium.

The selection of a new phase can be carried out from a solution of a film-forming substance in an aqueous medium and in an organic solvent. The basis of water-phase separation is the phenomenon of coacervation - the separation of two liquid phases in polymer solutions [39].

Microencapsulation of the solidification of the film-forming material upon cooling in a liquid medium. The method consists in dispersing the encapsulated substance (liquid or solid) and wax, as a film former, does not mix with it in a large volume of inert non-volatile liquids, with which they both do not mix. The dispersion medium is heated to a temperature above the melting point of the wax. When the system is then cooled to room temperature, the molten wax forms liquid shells around the particles of the encapsulated material, which then solidify. The resulting microcapsules are separated from the dispersion medium, washed and dried. In this way, microcapsules with a size of 1-1000 microns are obtained.

The atomization method is one of the most common Microcapsule production methods [40]. This process has several advantages compared to other methods, such as: accessibility and ease of use of equipment, the ability to use a wide range of encapsulating agents, the possibility of large-scale production, high efficiency, as a result, reduced storage and transportation costs, as well as low cost of the process. In addition, this process can be adapted to a wide range of specifications of raw materials and products, as it can be used with solutions, suspensions.

A schematic representation of the process of a spray system for producing Microcapsules is shown in Fig. 12.

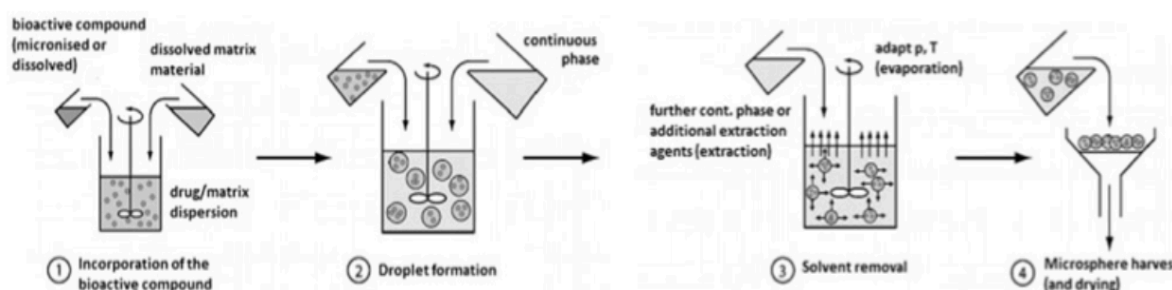


Figure 12. Schematic representation of the microencapsulation process [41]

The encapsulated component is added to the carrier (the ratio of core to carrier can be optimized for each individual component), after which the mixture is homogenized. The mixture is fed to a circulating air atomizer. For spraying, you can use various types of sprayers: pneumatic, hydraulic, rotating disk, ultrasonic. During spraying, the solvent evaporates and the shell material forms a core [39-41].

The standardization of the finished microcapsules is carried out according to the indicators:

- Granulometric or fractional composition;
- The bulk mass;
- Flowability;
- The content of drugs;
- Disintegration;
- The rate of release of drugs [40].

## **Local delivery systems**

Topical application of medicinal compositions often requires the successful delivery of active substances through skin barriers to achieve the target skin layer. The main resistance to transdermal transport lies in the layer of cells connecting the epidermis to the stratum corneum, which its dosage form restricts transport. The stratum corneum is very impenetrable, and permeability through this layer remains one of the main problems in efficient transdermal delivery [41]. While the lipophilic stratum corneum contains about 13% water, the inner layers of the epidermis of the skin become much more hydrophilic and contain 50% water, while the dermis contains 70%. It should also be noted that there are significant differences in permeability in different parts of the body (for example, the face against the legs against the palms of the hands), which, together with factors such as age and the environment, can affect the barrier function of the skin [42].

Since some drugs are too hydrophilic to pass through the stratum corneum, or too lipophilic to separate into the epidermis, encapsulation methods using appropriate shell materials can solve this problem by providing the level of lipophilicity required for the desired application. Mathematical models can be used to predict skin permeability, which is usually based on quantitative ratios of structure and permeability, diffusion mechanisms, or combinations thereof. At the same time, the compound should have lipophilic or hydrophilic characteristics that allow it to be solubilized in the cosmetic product its dosage form and ensure its stability during preparation, storage and use of the product [37].

## **Encapsulated Materials**

Encapsulating materials can be selected from a wide range of natural and synthetic polymers. The protection of cosmetically active substances in microsize carriers for the purpose of controlled release over a period of time has been the subject of considerable research. The most commonly used coatings include polysaccharides (gums, starches, microcrystalline cellulose, cyclodextrins and

chitosan), proteins (gelatin, casein and soy proteins), lipids (waxes, paraffin and oils) and synthetic polymers [39, 40, 43].

Biopolymers (natural polymers) and biodegradable polymers such as chitosan and aliphatic polyesters such as polylactic acid (PLA) and lactic and glycolic acid copolymers (e.g. polylactic glycolic acid) [44-46] are encapsulating materials that cross the skin barrier well. These materials are natural, non-toxic, non-reactive in contact with human tissues and can be destroyed or metabolized, as well as excreted through normal metabolic pathways, while other compounds can potentially accumulate in the body's tissues and cause irritation. Their properties (such as decomposition rate and mechanical properties) are largely determined by structural characteristics, such as the composition of the copolymer, the molecular weight and the nature of the end groups of the chain, and these polymers can be chemically functionalized to improve the properties [46, 47]. The material was confirmed by the team of Motokazu Iwata to obtain poly (D, L-lactic-co-glycolic acid) microspheres containing TNF- $\alpha$  [45].